

С. В. БУЛГАКОВА¹, И.А. ШАФИЕВА¹, Д.А. КУДЛАЙ²

¹Самарский государственный медицинский университет

²Институт повышения квалификации ФМБА России

**ФАКТОРЫ РИСКА, КАК ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ
МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

Исследование посвящено возможности использования факторов риска в качестве предикторов снижения минеральной плотности костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа старших возрастных групп. Обнаруженные взаимосвязи минеральной плотности костной ткани и изучаемых факторов риска позволяют в рамках первичного медицинского звена решать вопрос о стратегии дальнейшего ведения пациенток в постменопаузе с сахарным диабетом 2 типа, основываясь на анамнестических и антропометрических данных.

Ключевые слова: остеопороз, сахарный диабет 2 типа, минеральная плотность костной ткани, факторы риска

Булгакова Светлана Викторовна - доктор медицинских наук, первый заместитель - заместитель главного врача Клиник СамГМУ по медицинской части, доцент кафедры эндокринологии СамГМУ. E-mail: osteoporosis63@gmail.com

Шафиева Ирина Алексеевна - кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии и остеопороза Клиник СамГМУ, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии. E-mail: ifabtdf@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры экономики и маркетинга в здравоохранении Института повышения квалификации ФМБА России. E-mail: dakudlay@generiumzao.ru

S.V. BULGAKOVA¹, I.A. SHAFIEVA¹, D.A. KUDLAY²

¹Samara State Medical University

²Institute for Advanced Russian FMBA

**RISK FACTORS AS PREDICTORS OF BONE MINERAL DENSITY
DECREASE AT SENIOR AGE GROUPS PATIENTS WITH EH3U 2
DIABETES MELLITUS**

This study is devoted to a possibility of use of risk factors as predictors of decrease in bone mineral density in elderly patients with type 2 diabetes. The found interrelations of bone mineral density and the studied risk factors allow to decide on medical strategy of management of postmenopausal women with type 2 diabetes, taking into consideration anamnestic and anthropometrical data.

Keywords: osteoporosis, type 2 diabetes, bone mineral density, risk factors

Svetlana Bulgakova - Doctor of Medicine, First deputy, Chief Medical Officer of the Clinics, Samara State Medical University, Associate professor of the Endocrinology Chair. E-mail: osteoporosis63@gmail.com

Irina Shafieva - Candidate of Medicine, Endocrinology and osteoporosis department Chief, Clinics of Samara State Medical University, Teaching assistant, the Chair of hospital therapy with the course of polyclinic therapy and transfusiology. E-mail: ifabtdf@yandex.ru

Dmitriy Kudlay - Doctor of Medicine, professor of Economics and Marketing in Healthcare Institute for Advanced Russian FMBA

Сахарный диабет (СД) в экономически развитых странах - наиболее распространенная эндокринная патология, несущая серьезные медико-социальные проблемы. За последние 10 лет численность больных СД увеличилась в 2 раза (за счет роста числа больных сахарным диабетом 2 типа) и к 2013 году достигла

371 млн человек. Согласно современным прогнозам, в 2030 году СД будет страдать каждый 10-й житель планеты [2, 3, 5, 10]. Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) среди жителей земного шара составляет 5-7%. Внедрение современных методов лечения сахарного диабета открыло новую эру в диабетологии

и позволило обеспечить большую продолжительность жизни людей с диабетом, повысить качество их жизни и резко снизить развитие острых осложнений [1, 4, 6]. В этой связи проблема низкой костной плотности и остеопоротических переломов у данной категории больных становится чрезвычайно актуальной.

Противоречивы данные о состоянии минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при СД 2 типа, хотя большинство авторов подтверждают ее снижение [10, 13, 14].

Высокая стоимость основного способа определения МПКТ - двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) - делает экономически нецелесообразным скрининг больных СД 2 типа с использованием данной методики [4, 5, 11]. В связи с этим проводится поиск факторов риска (ФР) снижения костной плотности, определение которых даст возможность решить вопрос о необходимости проведения исследования [6, 8, 9, 10, 13]. Наличие одного или даже комплекса этих факторов не позволит полностью отказаться от проведения DEXA, однако даст возможность сфокусироваться на пациентах с повышенным риском снижения костной плотности, что улучшит экономическую привлекательность денситометрии.

Цель исследования: изучение взаимосвязи ряда ФР развития остеопороза с уровнем МПКТ у больных СД 2 типа старших возрастных групп.

Материалы и методы

Работа проводилась в «Самарском областном межведомственном центре профилактики остеопороза» (Центр) в период с 2002 по 2015 годы. В качестве объекта исследования были взяты 238 женщин, страдающих СД 2 типа, в постменопаузе, в возрасте от 55 до 74 лет (средний возраст - $64,24 \pm 3,92$ года) без установленного ранее диагноза «остеопороз» (ОП), не получавших заместительную гормональную терапию.

Диагноз СД 2 типа верифицирован на основании выявленных у пациенток критериев СД [1, 6]. Продолжительность заболевания у обследованных составила до 5 лет.

Лица с патологией, ведущей к снижению МПКТ (за исключением СД 2 типа), а также принимающие постоянно средства, влияющие на костный метаболизм, не включались в исследование. Больные СД 2 типа с острыми осложнениями СД в анамнезе и в настоящее время с признаками препролиферативной или пролиферативной ретинопатии, клиническими

проявлениями диабетических макроангиопатии и нейропатии, синдромом диабетической стопы, скоростью клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин, протеинурией также не вошли в исследование в связи с наличием противоречивых данных [2, 6, 7, 10, 12] о влиянии осложнений СД на костную плотность.

Сахароснижающую терапию (таблетированные сахароснижающие препараты) принимали 100% пациентов.

Всем включенным в исследование проводилась DEXA шейки бедра по стандартной методике на рентгеновском остеоденситометре Norland XR-46 с автоматическим вычислением значения Т-критерия. Уровень МПКТ позвоночника не анализировался ввиду высокой распространенности атеросклероза аорты у обследуемых пациенток, что нарушало точность измерения. Анамнестические данные включали возраст, вес, наличие переломов в анамнезе у пациенток и их родственников первой степени родства, возраст прекращения менструаций, пищевой дневник в течение недели. Вычислялись индекс массы тела (ИМТ) по общепринятой формуле, приблизительное потребление кальция в сутки в миллиграммах по таблицам пищевой ценности.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного комплекса STATISTICA 6.0 для Windows (StatSoft, Inc., Tulsa, USA). Использовался дисперсионный анализ с вычислением F-критерия, t-тест для зависимых выборок, логлинейный анализ в таблицах частот с вычислением критерия χ^2 . Статистически значимыми результаты признавались при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В качестве анализируемых ФР были взяты следующие:

Семейный анамнез (наличие ФР признавалось, если у родственников пациента первой степени родства были переломы, произошедшие в возрасте старше 50 лет).

Раннее начало менопаузы (наличие ФР признавалось при прекращении менструаций у пациентки до 45 лет).

Переломы в анамнезе (наличие ФР признавалось при выявлении у обследуемой в анамнезе переломов при низком уровне травмы - падение с высоты собственного роста - в возрасте старше 50 лет).

Низкий ИМТ (наличие ФР признавалось при ИМТ у пациентки менее 20 кг/м^2).

Диета с низким содержанием кальция (наличие ФР признавалось при вычисленном содержании кальция в принимаемой пище менее 1500 мг/сутки).

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Распределение пациенток в зависимости от наличия или отсутствия ФР и по четырем возрастным группам представлено в таблице 1.

В каждой из четырех возрастных групп были пациентки без каких-либо ФР. С целью оценки влияния возраста на МПКТ был проведен дисперсионный анализ вы-

Таблица 1

Распределение пациентов по наличию у них определенных факторов риска в разных возрастных группах

Возрастная группа 55 - 60 лет								
	Любой из ФР	Семейный анамнез	Раннее начало менопаузы	Переломы в анамнезе	Низкий ИМТ	Диета с низким Са	2 ФР	3 ФР и более
Есть ФР	17	4	3	4	4	5	3	1
Нет ФР	26	39	40	39	39	38	40	42
Есть ФР %	39,53%	9,30%	6,98%	9,30%	9,30%	11,63%	6,98%	0,00%
Нет ФР %	60,47%	90,70%	93,02%	90,70%	90,70%	88,37%	93,02%	100,00%
% от ФР*							17,65%	0,00%
Возрастная группа 61 - 65 лет								
	Любой из ФР	Семейный анамнез	Раннее начало менопаузы	Переломы в анамнезе	Низкий ИМТ	Диета с низким Са	2 ФР	3 ФР и более
Есть ФР	68	23	26	21	18	22	39	3
Нет ФР	21	66	84	104	84	65	67	184
Есть ФР %	76,40%	25,84%	29,21%	23,60%	20,22%	24,72%	43,82%	3,37%
Нет ФР %	23,60%	74,16%	70,79%	76,40%	79,78%	75,28%	56,18%	96,63%
% от ФР*							57,35%	4,41%
Возрастная группа 66 - 70 лет								
	Любой из ФР	Семейный анамнез	Раннее начало менопаузы	Переломы в анамнезе	Низкий ИМТ	Диета с низким Са	2 ФР	3 ФР и более
Есть ФР	81	35	28	27	21	35	55	9
Нет ФР	10	56	63	64	70	56	36	82
Есть ФР %	89,01%	38,46%	30,77%	29,67%	23,08%	38,46%	60,44%	9,89%
Нет ФР %	10,99%	61,54%	69,23%	70,33%	76,92%	61,54%	39,56%	90,11%
% от ФР*							67,90%	11,11%

Возрастная группа 71 - 74 лет								
	Любой из ФР	Семейный анамнез	Раннее начало менопаузы	Переломы в анамнезе	Низкий ИМТ	Диета с низким Са	2 ФР	3 ФР и более
Есть ФР	11	7	3	6	4	3	11	3
Нет ФР	4	8	12	9	11	12	4	12
Есть ФР %	73,33%	46,67%	20,00%	40,00%	26,67%	20,00%	73,33%	20,00%
Нет ФР %	26,67%	53,33%	80,00%	60,00%	73,33%	80,00%	26,67%	80,00%
% от ФР*							100,00%	27,27%

Примечание: * - % от ФР - процент пациенток, имеющих 2 фактора риска и более среди всех пациенток, имеющих факторы риска в данной возрастной группе.

явления различий по МПКТ в этих группах, который показал постепенное снижение уровня МПКТ с возрастом, даже при отсутствии ФР, достигающее остеопенических цифр в возрастной группе 71 год и старше ($F=4,161$; $p=0,015$). При проведении попарного сравнения возрастных групп с применением критерия Ньюмена-Кейтеля нами обнаружено статистически значимое отличие лишь наиболее «молодой» группы 55 - 60 лет от более старших групп. В остальных сравнениях выявлена лишь тенденция с достоверному различию ($0,05 < p < 0,1$).

Поскольку нами обнаружена зависимость уровня МПКТ от возраста, для исключения его влияния при оценке взаимосвязей каждого ФР и плотности кости, мы провели сравнение повозрастных подгрупп пациенток с наличием каждого из ФР и без них с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Нами выявлено статистически достоверное снижение МПКТ при наличии отягощённого семейного анамнеза в возрастных группах 61-65 и 66-70 лет ($p<0,05$). В самой «молодой» группе обнаружена лишь тенденция к снижению МПКТ ($0,05<p<0,1$), не достигающая статистически значимых величин. Данная закономерность, по-видимому, обусловлена уменьшением значимости анализируемого ФР с возрастом [3, 7, 10].

Статистически достоверные различия уровня МПКТ ($p<0,05$), обнаруженные при сравнении пациенток с ранним физиологичным прекращением менструаций, выявлены лишь в возрасте моложе 65 лет. У остальных пациенток мы нашли лишь тенденцию к снижению МПКТ при раннем на-

чале менопаузы ($0,05<p<0,1$). По-видимому, возраст также играет большую роль во взаимосвязи этого ФР и МПКТ, что согласуется с данными литературы, говорящими о значительной потере костной массы с наступлением менопаузы [4, 11, 12].

Достоверное снижение костной массы при наличии у пациенток переломов в анамнезе мы выявили во всех возрастных группах ($p<0,05$). Это единственный из проанализированных нами ФР, чья взаимосвязь с уровнем МПКТ не зависела от возраста, хотя причинно-следственные связи здесь, несомненно, обратные - низкая МПКТ обуславливает наличие переломов [8, 10, 13]. Тем не менее, наличие у пациента в анамнезе низкотравматичных переломов с большой долей вероятности говорит о снижении у него костной массы и обуславливает стратегию его дальнейшего обследования и лечения.

Обнаруженное достоверное снижение МПКТ при низком весе у пациенток, выявленное только в «старших» возрастных группах, на наш взгляд, обусловлено фактом конверсии тестостерона в эстрогены в жировой ткани - фактор низкого веса имеет значение лишь спустя достаточно длительное время после менопаузы [3, 5].

Обратная ситуация обнаружена при оценке взаимосвязи МПКТ и диеты с низким содержанием кальция - достоверное снижение МПКТ при недостаточном потреблении кальция с пищей выявлено только у пациенток моложе 65 лет ($p<0,05$), что, по всей вероятности, обусловлено постепенным снижением активности процессов костеобразования (требующих достаточного потребления кальция с пищей) с возрастом [3, 4, 9].

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

С практической точки зрения врачам первичного медицинского звена необходимо быстро и с умеренными затратами определить нуждаемость пациента в дальнейшем обследовании и лечении. Мы решили оценить значимость обнаружения анализируемых ФР для выявления остеопении (снижение уровня Т-критерия менее -1 и ОП снижение уровня Т-критерия менее -2,5). Всего в нашем исследовании остеопения выявлена у 106 пациенток (44,54%), а ОП - у 36 (15,13%). Четырехпольные (2Ч2) таблицы частот в зависимости от наличия или отсутствия ФР (строки) и от наличия или отсутствия остеопении (столбцы) представлены в таблице 2. Число пациенток в каждом поле таблиц превышает или равно 10, что позволяет нам использовать логлинейный анализ с вычислением критерия χ^2 . Отсутствие различий по возрасту пациенток между полями таблицы позволяет исключить его влияние на результаты анализа.

Таблица 2

Анализ значимости обнаружения факторов риска для выявления остеопении (Т-критерий менее -1)

Отягощённый семейный анамнез и остеопения

Фактор риска		МПКТ		Всего
		Остеопения		
		есть	нет	
Отягощённый семейный анамнез	Есть	35 14,71%	36 15,13%	71 29,83%
	Нет	71 29,83%	96 40,34%	167 70,17%
Всего		106 44,54%	132 55,46%	238 100,00%
Критерий χ^2		4,11		
Уровень значимости p		0,0426		

Раннее начало менопаузы и остеопения

Фактор риска		МПКТ		Всего
		Остеопения		
		есть	нет	
Раннее начало менопаузы	Есть	24 10,08%	38 15,97%	62 26,05%
	Нет	82 34,45%	94 39,50%	176 73,95%
Всего		106 44,54%	132 55,46%	238 100,00%
Критерий χ^2		4,73		
Уровень значимости p		0,0296		

Переломы в анамнезе и остеопения

Фактор риска		МПКТ		Всего
		Остеопения		
		есть	нет	
Переломы в анамнезе	Есть	33 13,87%	27 11,34%	60 25,21%
	Нет	73 30,67%	105 44,12%	178 74,79%
Всего		106 44,54%	132 55,46%	238 100,00%
Критерий χ^2		16,45		
Уровень значимости p		0,0001		

Низкий вес и остеопения

Фактор риска		МПКТ		Всего
		Остеопения		
		есть	нет	
Низкий вес	Есть	26 10,92%	24 10,08%	50 21,01%
	Нет	80 33,61%	108 45,38%	188 78,99%
Всего		106 44,54%	132 55,46%	238 100,00%
Критерий χ^2		7,15		
Уровень значимости p		0,0075		

Недостаточное потребление кальция с пищей и остеопения

Фактор риска		МПКТ		Всего
		Остеопения		
		есть	нет	
Недостаточное потребление кальция	Есть	32 13,45%	35 14,71%	67 28,15%
	Нет	74 31,09%	97 40,76%	171 71,85%
Всего		106 44,54%	132 55,46%	238 100,00%
Критерий χ^2		2,37		
Уровень значимости p		0,1236		

Примечание: ***полужирным** шрифтом выделен критерий χ^2 и уровень достоверности p для факторов со статистически достоверными различиями при уровне значимости 95%

В результате исследования выявлена достаточно высокая ($p < 0,001$) взаимосвязь обнаружения переломов в анамнезе и низкого веса для определения остеопении и несколько меньшая ($p < 0,05$), но также статистически достоверная взаимосвязь отягощённого семейного анамнеза и раннего начала менопаузы. Диетические предпочтения пациента с низким содержанием кальция, по всей вероятности,

не могут быть использованы для предварительного решения вопроса о наличии или отсутствии остеопении - на основании результатов нашего анализа мы не можем отвергнуть случайность взаимосвязи этих факторов.

Мы продолжили оценку значимости анализируемых факторов для выявления снижения МПКТ ниже остеопоротических значений, с использованием логлинейного анализа, без учета значимости диеты. Результаты статистической обработки представлены в таблице 3. Достоверную взаимосвязь ФР и обнаружения ОП мы выявили лишь для двух показателей: наличие переломов в анамнезе ($p < 0,002$) и низкий вес пациентки ($p < 0,05$).

Таблица 3

Анализ значимости обнаружения факторов риска для выявления остеопороза (Т-критерий менее -2,5)

Отягощённый семейный анамнез и остеопороз

Фактор риска		МПКТ	Остеопороз		Всего
			есть	нет	
Отягощённый семейный анамнез	Есть		13	58	71
		5,46%	24,37%		29,83%
	Нет		23	144	167
		9,66%	60,50%		70,17%
Всего			36	202	238
			15,13%	84,87%	100,00%
Критерий χ^2			2,02		
Уровень значимости p			0,1553		

Раннее начало менопаузы и остеопороз

Фактор риска		МПКТ	Остеопороз		Всего
			есть	нет	
Раннее начало менопаузы	Есть		11	51	62
		4,62%	21,43%		26,05%
	Нет		25	151	176
		10,50%	63,45%		73,95%
Всего			36	202	238
			15,13%	84,87%	100,00%
Критерий χ^2			2,18		
Уровень значимости p			0,1395		

Переломы в анамнезе и остеопороз

Фактор риска		МПКТ	Остеопороз		Всего
			есть	нет	
Переломы в анамнезе	Есть		13	47	60
		5,46%	19,75%		25,21%
	Нет		23	155	178
		9,66%	65,13%		74,79%
Всего			36	202	238
			15,13%	84,87%	100,00%
Критерий χ^2			9,65		
Уровень значимости p			0,0019		

Низкий вес и остеопороз

Фактор риска		МПКТ	Остеопороз		Всего
			есть	нет	
Низкий вес	Есть		10	40	50
		4,20%	16,81%		21,01%
	Нет		26	162	188
		10,92%	68,07%		78,99%
Всего			36	202	238
			15,13%	84,87%	100,00%
Критерий χ^2			4,06		
Уровень значимости p			0,0439		

Примечание: ***полужирным** шрифтом выделен критерий χ^2 и уровень достоверности p для факторов со статистически достоверными различиями при уровне значимости 95%

Анализируя чувствительность и специфичность значимости переломов в анамнезе и низкого веса для обнаружения ОП и остеопении при СД 2 типа, мы увидели достаточно высокую (от 71% до 82%) специфичность при крайне низкой (от 22% до 36%) чувствительности. Соответственно, существенной для диагностики оказалась лишь прогностическая ценность отрицательного результата - до 87% при отсутствии переломов в анамнезе для диагностики отсутствия ОП. Тем не менее, использование ФР в комплексном подходе к ведению пациентов с ОП при СД 2 типа позволит существенно снизить затраты на диагностику, с высокой степенью обоснованности отказавшись от проведения дорогостоящей процедуры денситометрии у пациентов с нормальным весом, не имеющих в анамнезе переломов.

Выводы

Уровень МПКТ при отсутствии ФР у больных СД 2 типа зависит от возраста и постепенно снижается до остеопенических цифр в группе старше 70 лет.

Обнаруженные взаимосвязи МПКТ и изучаемых ФР позволяют в рамках первичного медицинского звена решать вопрос о стратегии дальнейшего ведения пациенток в постменопаузе с СД 2 типа, основываясь на анамнестических (наличие перелома в анамнезе) и антропометрических данных (ИМТ).

Отсутствие значимости недостаточно потребления кальция с пищей для диагностики остеопении и ОП, скорее всего, обусловлено возрастом пациенток, что требует оценки значимости этого ФР в более молодых группах.

Список литературы

1. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.А. Александров и др. // Сахарный диабет. - 2011. - Приложение к № 3.
2. Молитвослова Н.А., Галстян Г.Р. Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему // Сахарный диабет. - 2013(1). - С. 57-62.
3. Остеопороз. Профилактика, диагностика и лечение / Райнер Бартл. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - 287 с.
4. Остеопороз. Диагностика и лечение / под редакцией Дейла В. Стоувылла. М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2015. - 288 с.
5. Compston J. E., Lacroix A. Z., Hooven F. H. et al. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the global longitudinal study of osteoporosis in women (glow) // Osteoporos Int. - 2014. - Vol. № 19 (4). - P. 36-37.
6. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas, fourth edition (2011). <http://www.idf.org/diabetesatlas>
7. Kanis J.A. Guidelines and intervention thresholds for osteoporosis // Osteoporos Int. - 2014. - Vol. № 19(4). - P.14-34.
8. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis // Bone. - 2012. - Vol. 35(5). - P.1029-1037.
9. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding // Osteoporos Int. - 2005. - Vol. 16 (7). - P.799-804.
10. Melton L.J., Leibson C.L., Achenbach S.J. et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a populationbased study // J. Bone Miner. Res. - 2008. - Vol. 23(8). - P.1334-1342.
11. Nicodemus K.K., Folsom A.R. Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women // Diabetes Care. - 2009. - Vol. 24 (7). - P.1192-1197.
12. Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: Now and the future // Lancet. - 2011. - Vol. 377. - P.1276-1287.
13. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fracture in type 1 and 2 diabetes. // Calcif Tissue Int. - 2009. - Vol. 84. - P.45-55.
14. Yamaguchi T., Kanazawa I., Yamamoto M. et al. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes // Bone. - 2009. - Vol. 45 (2). - P.174-179.