

ЯЛОЧКИНА Татьяна Олеговна

**Патогенетические аспекты нарушения костного ремоделирования
и предикторы низкотравматичных переломов при сахарном
диабете 2 типа.**

(14.01.02 – эндокринология)

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Белая Жанна Евгеньевна

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты

Скрипникова Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, руководитель

отдела профилактики остеопороза ФГБУ

«НМИЦ профилактической медицины»

Минздрава России

Бирюкова Елена Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор

кафедры эндокринологии и диабетологии

Московского государственного медико-

стоматологического университета имени

А.И. Евдокимова.

Ведущая организация

Федеральное бюджетное образовательное

учреждение дополнительного

профессионального образования

Российская медицинская академия

непрерывного профессионального

образования Минздрава России.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Остеопороз и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются одними из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения в силу их высокой распространенности, тяжелых осложнений, крупных финансовых затрат на лечение больных. Своевременная диагностика костных нарушений и раннее назначение лекарственной терапии позволяют значительно снизить риск возникновения переломов. Одним из основных показаний к началу медикаментозного лечения остеопороза служит наличие в анамнезе низкотравматичных переломов [Мельниченко Г.А., 2017]. Однако важной задачей является решение вопроса о необходимости начала терапии остеопороза у пациентов без низкотравматичных переломов в анамнезе. Диагноз остеопороза может быть установлен на основании результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Снижение минеральной плотности кости на 2,5 и более стандартных отклонений по T-критерию у женщин в постменопаузе или у мужчин старше 50 лет служит основанием для установления диагноза и начала медикаментозного лечения. Назначение лекарственной терапии остеопороза также возможно без проведения дополнительных инструментальных исследований, если пациент относится к группе высокого риска переломов согласно алгоритму FRAX [Kanis J., 2011; Мельниченко Г.А., 2017].

В большом количестве крупных клинических исследований было показано, что средний уровень МПК у пациентов с СД2 обычно выше, чем в популяции [van Daele P, 1995], при этом риск переломов при минимальной травме у таких больных значительно повышен [de Liefde I, 2005; Strotmeyer E., 2005; Janghorbani M., 2007; Vestergaard P., 2009, Гусова А.А., 2012]. Стоит отметить, что в указанных исследованиях, преимущественно, оценивался риск внепозвоночных переломов, тогда как данных о риске компрессионных переломов тел позвонков при СД2 в настоящее время получено недостаточно. В работе, проведенной в Японии, изучалась частота компрессионных переломов тел позвонков у пациентов, госпитализированных в стационар с тяжелыми осложнениями и декомпенсацией СД2, при этом было обнаружено увеличение риска переломов тел позвонков у больных СД2 по сравнению с пациентами, не страдающими этим заболеванием [Yamamoto M., 2009]. В 2018 г. были опубликованы результаты канадского исследования, в котором оценивали риск компрессионных переломов тел позвонков в группе амбулаторных мужчин с СД2, имевших удовлетворительную компенсацию заболевания. В этой работе не было обнаружено различий в риске возникновения переломов тел позвонков больных СД2, по сравнению с контрольной группой [Napolì N., 2018].

Повышение МПК у пациентов с СД2 значительно ограничивает использование ДХА для установления наличия остеопороза у больных без низкотравматичных переломов в анамнезе. Можно предположить, что основным этиологическим фактором костных нарушений при СД2 служит не снижение МПК, а нарушения микроархитектоники костной ткани [Ferrari S., 2018]. До настоящего времени не сформулирован алгоритм диагностики костных нарушений при СД2 и показания к назначению терапии. Не определены методы инструментальной диагностики остеопороза, наиболее подходящие для больных СД2, которые могут способствовать выявлению пациентов группы высокого риска переломов. Кроме того, не определены специфичные для СД2 факторы риска переломов, которые также могут помочь в определении групп высокого риска.

Степень разработанности темы исследования

В Российской Федерации до настоящего времени не было проведено исследований, оценивающих риск возникновения компрессионных переломов тел позвонков у пациентов с СД2. Роль трабекулярного костного индекса (ТКИ) в определении групп высокого риска переломов у пациентов с СД2 также изучена недостаточно. Роль сывороточных маркеров костного обмена в диагностике костных нарушений при СД2 окончательно не выяснена. Не определены факторы риска остеопоротических переломов, специфичные для СД2.

Цель исследования

Изучение возможных клинических, инструментальных и лабораторных методов оценки риска развития низкотравматичных переломов, а также частоты возникновения компрессионных переломов тел позвонков у амбулаторных пациентов с СД2.

Задачи исследования

1. Оценить диагностическую значимость использования алгоритма FRAX для выявления групп риска низкотравматичных переломов у пациентов с СД2 в российской популяции.
2. Исследовать возможности ТКИ, интегрированного в алгоритм FRAX, у пациентов с СД2.
3. Изучить уровни биомаркеров wnt-сигнального пути (склеростина, Wnt10b) в сыворотке крови в сопоставлении с маркерами костного ремоделирования,

уровнем витамина D и рецептором к конечным продуктам гликозилирования (RAGE) у больных СД2.

4. Изучить частоту возникновения низкотравматичных переломов тел позвонков среди больных СД2 в сравнении с условно здоровыми лицами в выборке амбулаторных пациентов.
5. Выделить традиционные и специфичные факторы риска развития переломов при СД2.

Научная новизна

- Впервые в РФ получены данные о влиянии ТКИ на оценку индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) у больных СД2.
- Впервые в российской популяции исследованы уровни Wnt10b в сопоставлении с другими биомаркерами костного обмена у пациентов с СД2.
- Впервые в российской популяции изучена частота возникновения компрессионных переломов тел позвонков у пациентов с СД2 и факторы риска их развития.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Изучены диагностические возможности Российской модели FRAX для выявления пациентов с высоким риском переломов среди пациентов с СД2.
2. Проведена оценка эффективности российской «точки вмешательства» в сравнении с суррогатной европейской «точкой вмешательства» в когорте амбулаторных пациентов с СД2 при использовании алгоритма FRAX.
3. Изучена (впервые для российской популяции) эффективность использования ТКИ, интегрированного в алгоритм FRAX, у пациентов с СД2 типа.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 8 октября 2018 года на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ (протокол №9).

Результаты работы были представлены в виде устных докладов на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» (Москва, 2015 г), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016 г), III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием

«Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2017) и VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 2018 г). В виде тезисных докладов результаты работы были представлены на 18-м Европейском конгрессе по эндокринологии (Мюнхен, 2016 г), Международном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и скелетно-мышечным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO, Флоренция, 2017), Международном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и скелетно-мышечным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO, Краков, 2018).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 125 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 22 рисунками. Список использованной литературы включает 160 источников: 8 отечественных и 152 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались амбулаторные пациенты, прикрепленные к городской поликлинике г. Москвы по территориальному принципу. Выборка пациентов с СД2 производилась из числа больных, состоящих на диспансерном учете, за исключением маломобильных пациентов, по состоянию здоровья получающих медицинское обслуживание на дому. Выборка условно здоровых лиц проводилась из числа пациентов без СД2, прикрепленных к городской поликлинике по территориальному принципу.

Критериями включения для исследуемой группы были пациенты с СД2 (мужчины старше 50 лет и женщины в постменопаузе), для группы сравнения - мужчины старше 50 лет и женщины в постменопаузе, не страдающие СД2. Все включенные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа была одобрена на заседании Этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ от 08.10.2014 (протокол №11).

Критериями исключения были присутствующие у всех пациентов (как с СД2, так и без него) в анамнезе или в период исследования онкологические заболевания, ревматоидный артрит, цирроз печени, тиреотоксикоз, хроническая обструктивная болезнь легких, гиперпаратиреоз, эндогенный гиперкортицизм,

хроническая болезнь почек при СКФ <30 мл/мин/1,73м², прием глюкокортикоидов в течение трех и более месяцев. Для группы сравнения дополнительным критерием исключения было наличие сахарного диабета 1 типа и других нарушений обмена глюкозы.

Анамнестические данные пациентов были занесены в анкеты, специально разработанные для исследования. При этом учитывались факторы риска переломов, уровень креатинина, гликированного гемоглобина (у больных СД2), показатели динамометрии мышц предплечья. Для каждого пациента оценивалось наличие в анамнезе низкотравматичных внепозвоночных переломов, для больных СД2 – наличие осложнений заболевания и его продолжительность.

Подсчет индивидуальной 10-летней вероятности переломов проводился с использованием российской модели алгоритма FRAX. На основании полученных данных исследовались диагностические возможности российской и суррогатной европейской «точек вмешательства».

Лабораторное исследование. Уровень креатинина определяли с помощью кинетического метода Яффе (Architect, Abbot), гликированного гемоглобина - капиллярного электрофореза (Capillarys-2, Sebia). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле Modification of Diet in Renal Disease Study. Взятие образцов крови для оценки маркеров костного обмена производилось натощак в период с 8-00 до 10-00, цельная кровь была центрифугирована, полученная сыворотка распределена по эппендорфам и заморожена при температуре не менее -20 °С. Последующий анализ образцов сыворотки крови был проведен в лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Уровни общего и ионизированного кальция крови определяли на анализаторе Architect 8000 (Abbott, США) Уровень С-терминального телопептида, определяли с помощью электрохемилюминесцентного метода на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche, Германия). Уровни склеростина, wnt-10 β , RAGE определяли методом иммуноферментного анализа (лабораторные наборы Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Австрия; Cloud-Clone corp, США; R&D systems, Biotechnie, США; Avisera Bioscience, Inc, США). Уровень 25-ОН-витамина D определяли иммунохемилюминесцентным методом на аппарате «Liason».

Инструментальное исследование. *Боковая рентгенография* была проведена на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника (Th4-L5) на аппарате DR-F (GE Hualun Medical Systems Com, Ltd, КНР) при положении пациента на левом боку. Снимки обеих областей осуществлялись последовательно. Описание рентгеновских снимков было проведено

рентгенологом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (к.м.н. Тарбаева Н.В.) на рабочей станции General Electric в приложении Viewer методом рентгеновской морфометрии. Оценка производилась путем двукратного измерения высоты каждого позвонка в трех участках.

DXA двух областей (поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости) была проведена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ на аппарате Lunar iDXA (General Electric Healthcare). С помощью программы «Tbs iNsight», установленной на персональном компьютере остеоденситометра (TBS iNsight software v2.1 Medimaps, Merignac, France), для каждого пациента был рассчитан ТКИ. В качестве «точек вмешательства» использовались российская [Лесняк О.М., 2013] и суррогатная европейская [Kanis J., 2013].

Перспективное исследование. За 4 года до начала основного исследования, на базе ГБУЗ «ГП№219» ДЗМ было проведено анкетирование пациентов с СД2. Пациенты сообщали о имевшихся у них в анамнезе низкотравматичных переломах и возможных факторах их риска. При этом пациентам не была проведена боковая рентгенография позвоночника. При проведении основного исследования в него было включено 53 пациента с СД2, принимавших участие в пилотном исследовании.

Статистическая обработка данных. Расчет размеров выборки проводился с применением программного обеспечения EpiTools для когортного исследования пациентов с минимальной мощностью 80%, размером альфа ошибки ($\alpha=0,05$) и полученном повышении относительного риска переломов позвонков у пациентов с сахарным диабетом в исследовании Yamamoto и соавт., 2009. Согласно этому расчету, боковую рентгенографию позвоночника необходимо было провести минимум 474 пациентам. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью расчета критерия Колмогорова-Смирнова. Основные количественные характеристики пациентов представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, а также минимального и максимального значений. В некоторых случаях, при условии нормального распределения, результаты представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение. Для представления качественных параметров использовались проценты и двухсторонний 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для сравнения независимых количественных показателей использовался критерий Манна-Уитни. В случае нормального распределения признака сравнения независимых переменных проводились с использованием t-критерия для независимых групп. Для сравнения качественных параметров проводился расчет хи-квадрат. Статистически достоверным считался показатель p менее 0,05. Все показатели p рассчитывались как двухсторонние. Для расчёта

диагностических возможностей методов использовался ROC-анализ. Для проведения многофакторного анализа использовалась бинарная логистическая регрессия, которая служит для оценки связи между несколькими независимыми переменными с одной зависимой переменной. Учитывая значимое различие между группами по возрасту и полу исследуемых, для их сравнения была проведена поправка групп по полу и возрасту, согласно методике, описанной G.S Nelson и соавт., 2014. Для анализа данных использовался статистический пакет SPSS ver. 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Общая характеристика исследуемой популяции.

В работу был включен 501 человек, в том числе 251 амбулаторный пациент с СД2 и 250 исследуемых без СД2, пришедших на амбулаторный прием. Медиана возраста исследуемых составила 64 года (Q25-Q75: 57,0-70,0). 92 исследуемых были мужчинами (18,4%), 409 – женщинами (81,6%). Всего у 165 человек (32,9%) произошел один или несколько низкотравматичных переломов. У 78 (15,5%) исследуемых с использованием боковой рентгенографии позвоночника были диагностированы компрессионные переломы тел позвонков. При этом количество переломов тел позвонков у одного пациента варьировало от 1 до 7. Всего 108 (21,5%) пациентов с наличием и отсутствием СД2 сообщили о наличии в анамнезе низкотравматичных внепозвоночных переломов. При этом количество внепозвоночных переломов в анамнезе у одного пациента варьировало от 1 до 3.

2. Общая характеристика группы пациентов с СД2.

В группу СД2 было включено 65 мужчин (25,9%) и 186 женщин (74,1%). Медиана возраста больных составила 65 лет (Q25-Q75: 59,0-73,0). Медиана продолжительности заболевания составляла 8,0 лет (Q25-Q75: 4,0-13,0 лет). Наличие диабетической полинейропатии установлено у 137 (54,8%) больных, синдрома «диабетической стопы» - у 4 (1,6%) пациентов, диабетической ретинопатии - у 94 (25,6%) пациентов, диабетической нефропатии - у 76 (15,2%) больных, макрососудистых осложнений - у 137 (54,8%) пациентов.

Медиана уровня гликированного гемоглобина составила 7,4% (Q25-Q75: 6,6-8,3%), что свидетельствует об удовлетворительной компенсации СД2 в исследуемой группе.

Сравнительная характеристика пациентов с СД2 и без него представлена в Таблице 1. Приведенные данные были получены с учетом поправки по возрасту и полу [G.S Nelson и соавт., 2014].

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с СД2 и без него

Показатель	Пациенты с СД2: медиана (интерквартильный размах)	Пациенты без СД2: медиана (интерквартильный размах)	P
Возраст (годы)	65,0 (59,0-73,0)	62,0 (56,0-69,0)	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	31,6 (28,1-36,2)	29,7 (25,9-33,2)	<0,001
Продолжительность менопаузы у женщин (годы)	17,0(10,0-25,3)	13,0 (7,0-21,0)	0,002
Потребление кальция с пищей (мг)	621,0 (510,0-803,0)	680,0 (508,0-849,0)	0,418
Динамометрия правая рука (даН)	29,0 (24,5-37,3)	30,0 (25,5-35,1)	0,03
Динамометрия левая рука (даН)	27,0 (21,0-33,5)	29,0 (23,5-34,0)	0,001
Уровень креатинина (мкмоль/л)	87,0 (76,8-101,0)	84,0 (74,0-95,0)	0,030
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	62,0 (52,0-71,0)	62,0 (52,0-69,0)	0,965

3. Распространенность низкотравматичных переломов у больных СД2 в сравнении с пациентами без СД2. В обеих группах не было обнаружено достоверных различий по количеству пациентов с компрессионными переломами тел позвонков. В группе СД2 таких больных было 36 (14,3%), в группе без СД2 – 42 (16,8%), $p=0,408$ (Рисунок 1).

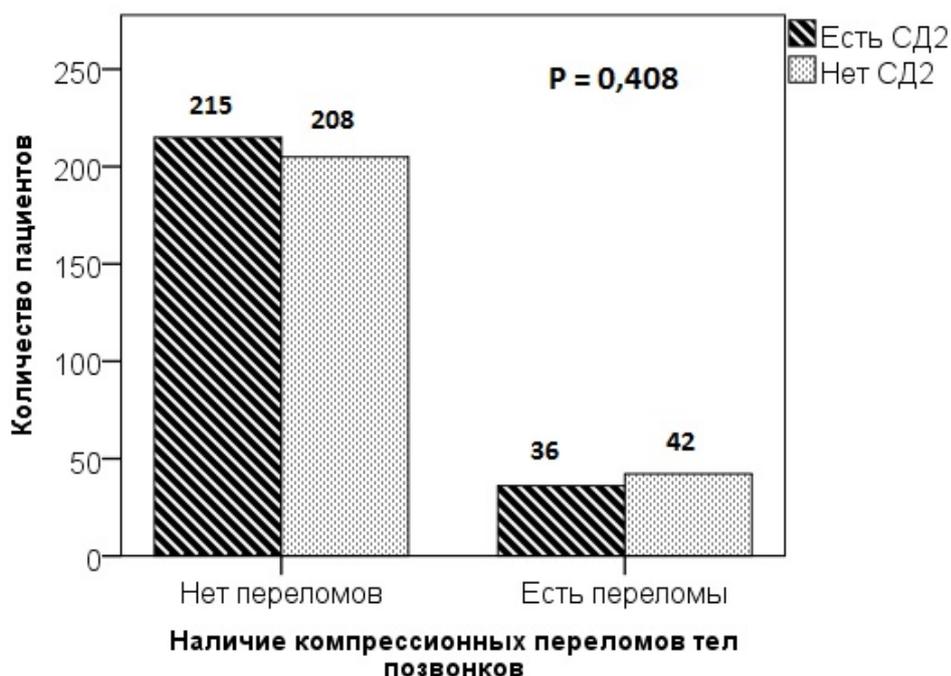


Рисунок 1. Наличие компрессионных переломов тел позвонков в исследуемых группах

Таким образом, в нашей работе не было получено различий по частоте компрессионных переломов тел позвонков у амбулаторных пациентов с наличием СД2 и без него. В ранее проведенном исследовании в японской популяции пациентов, госпитализированных по поводу различных осложнений СД2 [Yamamoto M., 2009], было обнаружено значимое повышение риска переломов тел позвонков, как у мужчин, так и у женщин. При этом в работе, проведенной в канадской популяции мужчин, наблюдавшихся амбулаторно по поводу СД2 [Naroli N., 2018], не было выявлено различий в частоте переломов тел позвонков, как и в нашей работе. Наиболее вероятно, полученные результаты можно объяснить хорошей компенсацией СД2 у амбулаторных пациентов (HbA1c менее 7,5% в канадской работе и медиана HbA1c 7,4% в нашем исследовании) и неудовлетворительной компенсацией СД2 (медиана HbA1c 9,04% у женщин и 9,02% у мужчин в японском исследовании) у тех больных, чье состояние здоровья потребовало госпитализации.

Хотя мощность исследования не была рассчитана на анализ различий по внепозвоночным переломам, эти переломы также учитывались. Между группами СД2 и без СД2 не было обнаружено достоверных различий по количеству любых низкотравматичных переломов ($p = 0,431$). При оценке распространенности внепозвоночных переломов была обнаружена тенденция к увеличению распространенности низкотравматичных переломов в группе СД2, но различия не были достоверными. Всего среди больных СД2 количество пациентов с внепозвоночными переломами составило 62 человека (24,7%), в группе контроля (с учетом стандартизации по полу и возрасту) – 46 человек (18,4%), $p=0,062$.

Локализация внепозвоночных переломов у пациентов с СД2 и без него представлена на Рисунке 2.

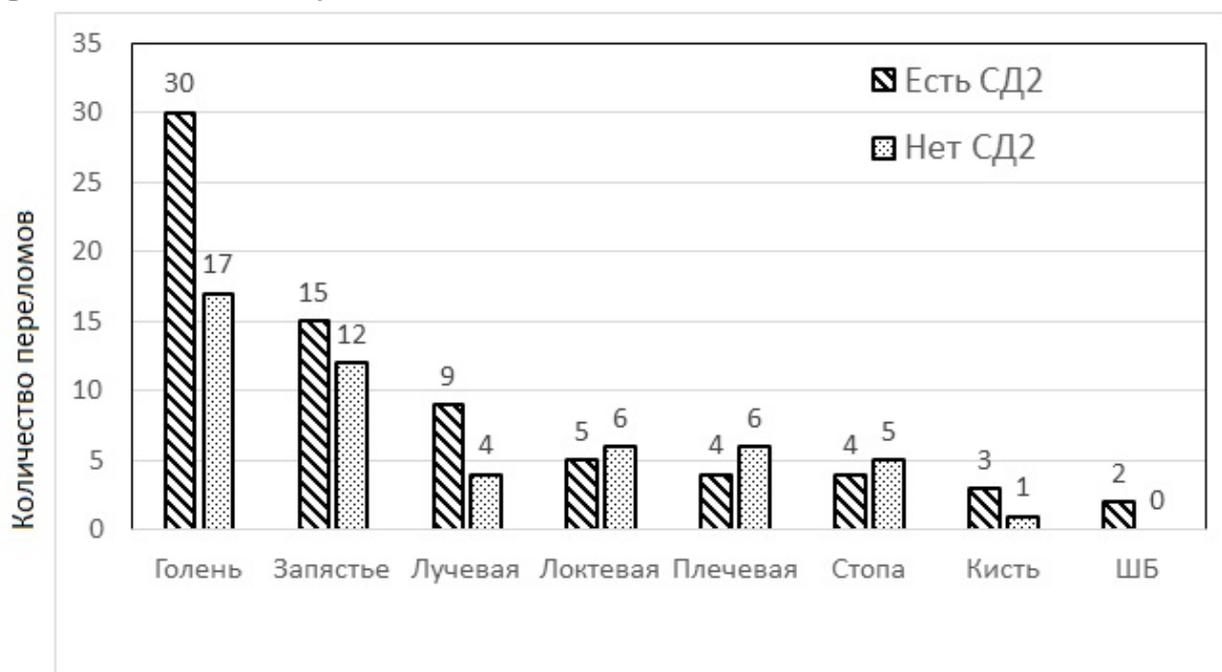


Рисунок 2. Локализация внепозвоночных переломов в исследуемой популяции

У мужчин не было выявлено значимых различий в отношении любых видов переломов. У женщин было выявлено значимое различие между группами по количеству внепозвоночных переломов. В группе женщин с СД2 количество пациенток с внепозвоночными переломами составило 52 из 186 (27,96%), в группе без СД2 – 42 из 222 исследуемых (18,92%), $p=0,031$ (Рисунок 3).

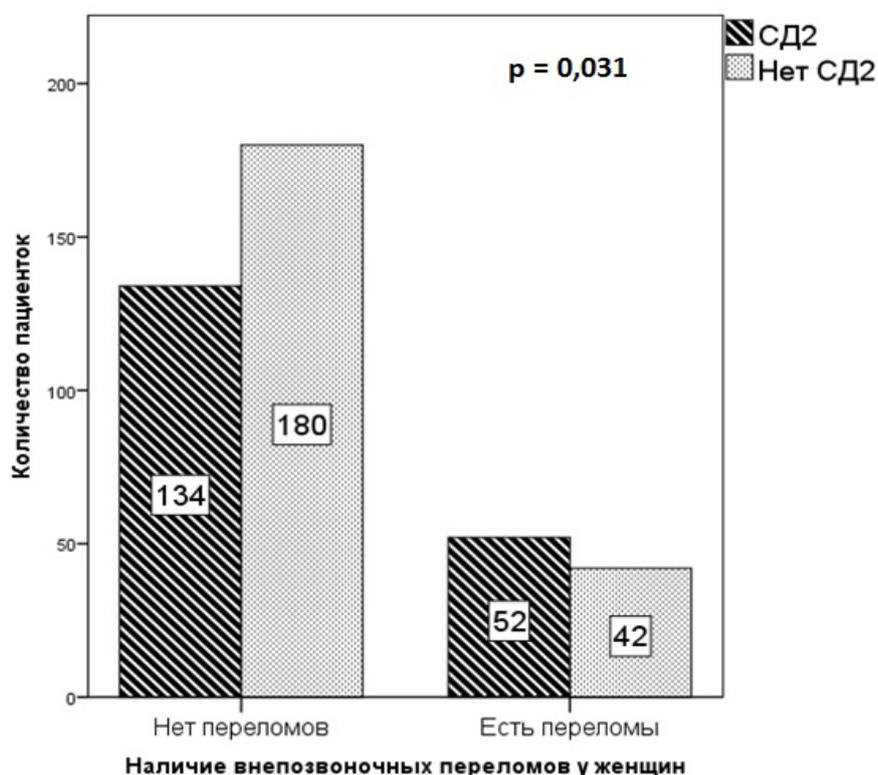


Рисунок 3. Наличие внепозвоночных переломов у женщин с СД2 и без СД2

Полученные данные соответствуют результатам большинства исследований риска низкотравматичных переломов при СД2 [de Liefde I, 2005; Strotmeyer E., 2005; Janghorbani M., 2007; Vestergaard P., 2009, Гусова А.А., 2012].

4. Факторы риска низкотравматичных переломов в исследуемой популяции.

У всех пациентов, принявших участие в исследовании, оценивались традиционные факторы риска согласно алгоритму FRAX. Для определения диагностических возможностей оценки 10-летней вероятности всех переломов и 10-летней вероятности переломов шейки бедра с использованием Российской модели FRAX в исследуемой популяции был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой операционных характеристик (AUC) для 10-летней вероятности всех переломов составила 0,884 (95% ДИ 0,851-0,917), а для 10-летней вероятности переломов шейки бедра - 0,799 (95% ДИ 0,760-0,840), что свидетельствует о высоких диагностических возможностях Российской модели FRAX в исследуемой когорте пациентов. При этом отдельный анализ в группе пациентов СД2 и лиц без СД2 показал, что площади под кривыми операционных характеристик для обеих когорт не отличались (Рисунок 4).

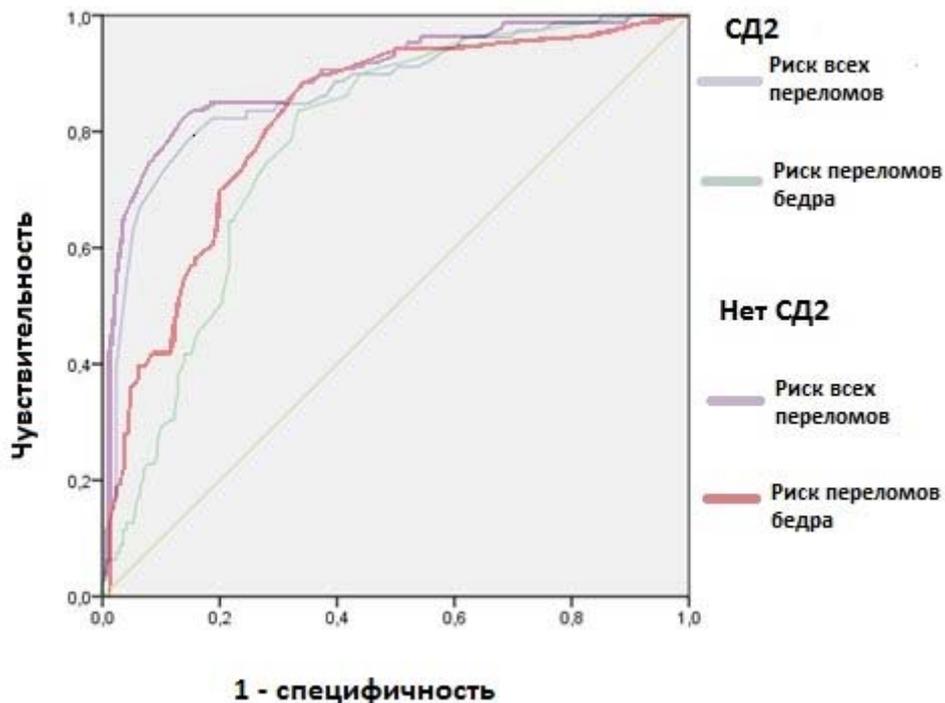


Рисунок 4. Площади под кривыми операционных характеристик 10-летней индивидуальной вероятности переломов FRAX для больных СД2 и пациентов без СД2

Вероятно, эффективность модели FRAX для пациентов с СД2 можно объяснить тем фактом, что при разработке этой модели в исследование было включено достаточно большое количество таких больных (учитывая высокую распространенность заболевания в общей популяции) [Leslie, 2018].

При анализе индивидуальной 10-летней вероятности основных переломов, для всех пациентов была определена необходимость начала медикаментозной терапии остеопороза с использованием принятой для РФ и суррогатной европейской «точек вмешательства». В качестве «золотого стандарта» необходимости начала терапии было принято наличие низкотравматического перелома. При этом было обнаружено, что в группе пациентов с уже имеющимися переломами в анамнезе, согласно российской «точке вмешательства» в терапии нуждались 42 пациента (25,4%), а в этой же группе больных, согласно суррогатной европейской «точке вмешательства», - 88 пациентов (53,3%) (Рисунок 5).

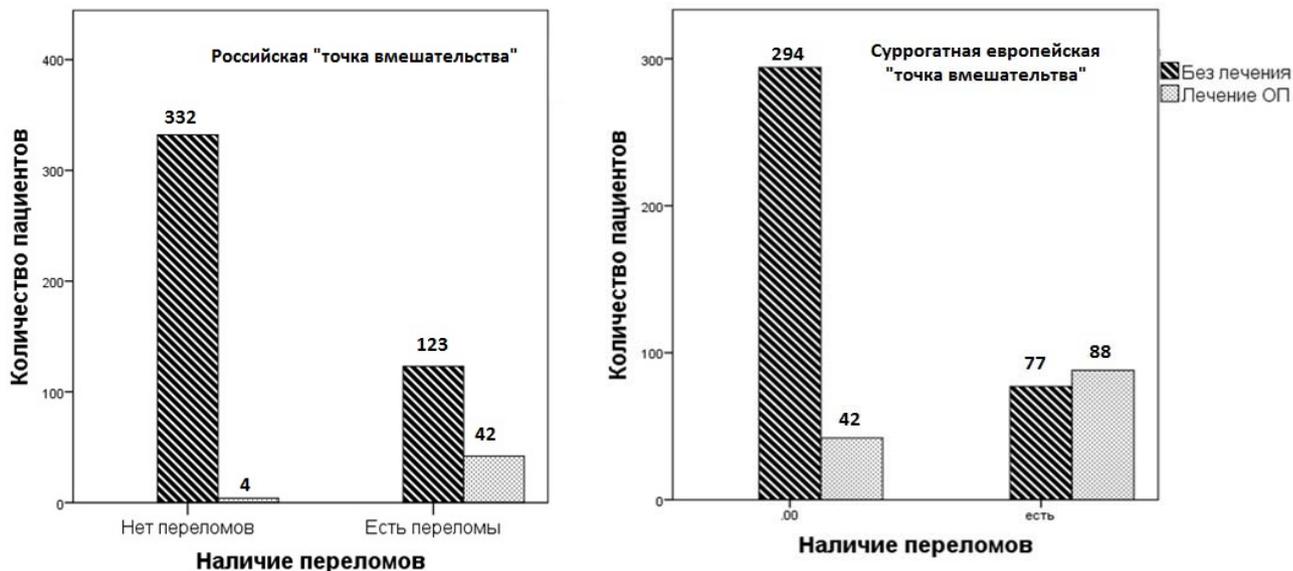


Рисунок 5. Потребность в терапии остеопороза в исследуемой популяции согласно российской и суррогатной европейской «точкам вмешательства»

Исходя из этих данных, чувствительность российской «точки вмешательства» для определения пациентов с переломами как нуждающихся в лечении составляет 25,4%, специфичность – 98,8%, а чувствительность суррогатной европейской «точки вмешательства» - 53,3%, специфичность – 87,5%.

Для оценки факторов риска возникновения низкотравматичных переломов был проведен многофакторный анализ исследуемой популяции по методу бинарной логистической регрессии с использованием показателей, полученных с поправкой на пол пациентов. В качестве независимых переменных использовались возраст, пол, величина СКФ, наличие падений в течение последнего года, показатели динамометрии мышц предплечья и индивидуальная 10-летняя вероятность переломов по FRAX. В качестве зависимой переменной использовалось наличие любого (внепозвоночного или компрессионного) перелома в анамнезе. В результате этого анализа было обнаружено, что возраст (ОШ 0.89 (95%ДИ 0.838-0.944 $p < 0.001$), пол (ОШ – 17.9 (95%ДИ 4.1-78.2 $p < 0.001$), 10-летняя вероятность переломов по FRAX (ОШ – 1.85 (95% ДИ 1.6-2.1 $p < 0.001$) являются значимыми предикторами любых низкотравматичных переломов в исследуемой популяции. Ввиду того, что FRAX включает в себя пол и возраст, и другие факторы риска не достигли статистически значимых результатов (сила мышц правого предплечья ОШ – 0.994 (95%ДИ 0.945-1.046) $p = 0.820$; количество падений ОШ – 1.244 (95%ДИ 1.24 (0.93-156) $p = 0.069$), индивидуальную 10-летнюю вероятность FRAX можно считать наиболее значимым предиктором переломов (Таблица 2).

Таблица 2. Многофакторный анализ значимости различных факторов риска переломов в исследуемой популяции

	B	Стандартная ошибка	Тест Вальда	Степень свободы	Sig.
Количество падений	-0,111	0,213	0,269	1	0,064
<u>10-летняя вероятность переломов</u>	0,912	0,172	28,110	1	0,000
Величина СКФ	0,1583	0,050	9,989	1	0,002
Динамометрия (прав. рука)	0,115	0,058	3,915	1	0,048
Динамометрия (лев. рука)	-0,131	0,054	0,327	1	0,568
HbA1C	0,261	0,217	1,148	1	0,229

При анализе специфичных для СД2 факторов риска переломов было обнаружено, что диабетическая ретинопатия встречалась у 53 (32,7%) пациентов без переломов и у 41 (47,1%) пациента с переломами, различия были статистически достоверными ($p=0,016$). При этом между группами не было обнаружено статистически достоверных различий по наличию остальных осложнений заболевания (диабетической нефропатии, $p=0,384$, диабетической макроангиопатии, $p=1,000$, диабетической полинейропатии, $p=1,000$).

Обнаруженная в нашей работе значимость диабетической ретинопатии как фактора риска переломов отражает важность микрососудистых осложнений в патогенезе костных нарушений при СД2. Нарушения микроциркуляции играют одну из ключевых ролей в нарушении микроархитектоники костной ткани вследствие дефицита в ней питательных веществ и недостаточной оксигенации. Микрососудистые осложнения также были предложены в качестве ключевых факторов риска переломов при сахарном диабете в рекомендациях международного фонда остеопороза (Ferrari, et.al, 2018).

5. Использование DXA и оценка ТКИ у пациентов с СД2.

Из общей группы исследуемых случайным методом была сделана выборка – 48 пациентов с СД2 (из них 17 человек с переломами в анамнезе, 31 пациент без переломов) и 28 пациентов из группы контроля. Общая характеристика пациентов представлена в Таблице 3.

Таблица 3. Общая характеристика пациентов из групп СД2 и контроля, включенных для анализа значений МПК и ТКИ.

	Пациенты с СД2 (медиана, интерквартильный размах)	Группа контроля (медиана, интерквартильный размах)	P
N	48	28	-
Возраст	62,0 (58,0-65,0)	59,0 (55,5-64,0)	0,062
Пол	5 М / 42 Ж	3 М / 26 Ж	0,968
ИМТ	31,5 (28,5-36,8)	29,3 (26,3-33,3)	0,020
Наличие переломов	15	4	0,078
Креатинин	84,0 (75,0-94,0)	73,5 (64,3-83,3)	0,019
СКФ	65,0 (56,0-71,0)	69,0 (61,3-84,3)	0,15

По данным DXA было обнаружено, что в подгруппе СД2 МПК была значимо выше, чем в подгруппе контроля. Медиана Т-критерия в поясничном отделе позвоночника составила для подгруппы СД2 0,10 SD (Q25-Q75: -0,7 – 1,5 SD), для подгруппы контроля - -0,60 SD (Q25-Q75: -1,5 – 0,5 SD), $p = 0,047$. Медиана Т-критерия в проксимальном отделе бедренной кости составила для подгруппы СД2 0,55 SD (Q25-Q75: 0,19 – 0,83 SD), для подгруппы контроля - 0,2 SD (Q25-Q75: -0,85 – 0,77 SD), $p = 0,027$.

Группы СД2 и контроля значимо не различались по показателю ТКИ ($p = 0,322$), также не было обнаружено значимых различий по этому показателю между больными СД2 с переломами в анамнезе и без них ($p = 0,779$).

Между группами СД2 и контроля не было обнаружено значимых различий при оценке индивидуальной 10-летней вероятности переломов по FRAX, как без учета показателей DXA ($p = 0,090$), так и с использованием при расчетах значения Т-критерия ($p = 0,425$). Но при включении в алгоритм FRAX значения ТКИ было обнаружено, что средняя индивидуальная 10-летняя вероятность переломов по FRAX в группе СД2 была выше, чем в группе контроля ($p = 0,018$).

По данным ROC-анализа было дополнительно обнаружено, что площадь под кривой для индивидуальной 10-летней вероятности переломов по FRAX с использованием показателя ТКИ была выше, чем без него (Рисунок 18). При этом обращает на себя внимание наименьшее значение при использовании показателя Т-критерия шейки бедра (DXA) в алгоритме FRAX, что можно объяснить повышенной МПК при СД2 (Рисунок 6).

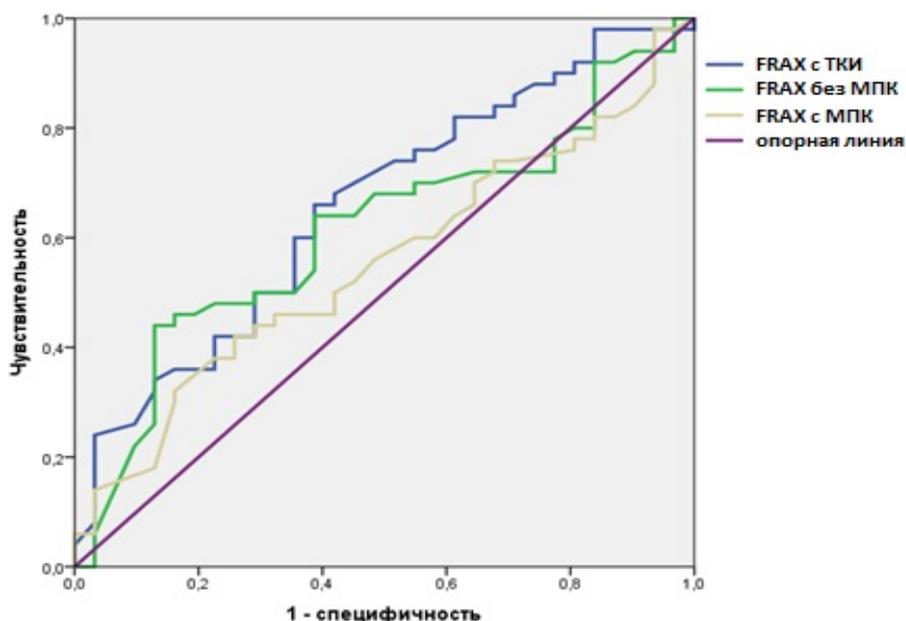


Рисунок 6. Площадь под кривой операционных характеристик для выявления пациентов с СД2, нуждающихся в лечении, с применением 10-летней вероятности переломов (FRAX), а также с поправкой на МПК и ТКИ.

FRAX с ТКИ – 10-летняя индивидуальная вероятность переломов по FRAX с использованием показателя ТКИ (AUC = 0,578, 95%ДИ 0,43-0,73), FRAX без МПК - 10-летняя индивидуальная вероятность переломов по FRAX без использования дополнительных методов исследования (AUC = 0,518, 95%ДИ 0,37-0,67), FRAX с МПК - 10-летняя индивидуальная вероятность переломов по FRAX с включением в алгоритм Т-критерия (AUC = 0,532, 95%ДИ 0,38-0,68).

Таким образом, включение ТКИ в алгоритм FRAX у пациентов с СД2 повышает чувствительность данного метода и позволяет с большей точностью выявлять пациентов группы высокого риска переломов.

6. Маркеры костного метаболизма у пациентов с СД2.

Из общей исследуемой популяции была сделана выборка случайным методом – 51 пациент с СД2 и 29 человек из группы контроля. Группы не различались по возрасту и полу исследуемых. Общая характеристика исследуемых пациентов представлена в Таблице 4.

Таблица 4. Общая характеристика пациентов из групп СД2 и контроля, включенных для анализа биомаркеров костного ремоделирования.

	Пациенты с СД2 (медиана, интерквартильный размах)	Группа контроля (медиана, интерквартильный размах)	P
N	51	29	
Возраст	61,0 (59,0-67,0)	61,0 (56,0-70,0)	0,809
Пол	5 М / 46 Ж	3 М /26 Ж	0,939

	Пациенты с СД2 (медиана, интерквартильный размах)	Группа контроля (медиана, интерквартильный размах)	P
ИМТ	31,6 (28,5-36,7)	29,3 (26,6-33,0)	0,007
Наличие переломов	19	6	<0,001
Креатинин	85,0 (72,8-98,8)	75,0 (66,0-93,5)	0,131
СКФ	65,0 (55,3-71,0)	66,0 (54,8-77,3)	0,806
25-ОН-витамин D	15,5 (10,1-21,1)	15,1 (11,2-20,8)	0,976

Было установлено значимое различие между группами СД2 и контроля по содержанию СТХ ($p=0,001$). В группе СД2 медиана уровня СТХ составила 0,22 нг/мл, в группе контроля – 0,34 нг/мл (Рисунок 7).

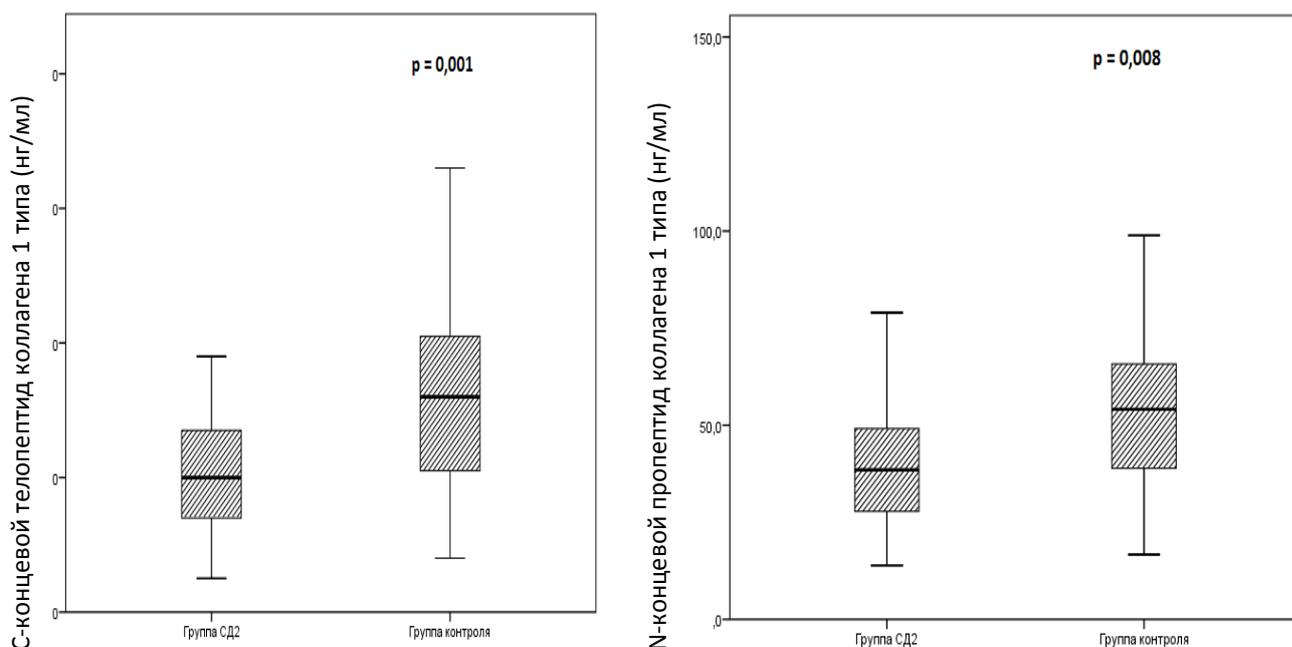


Рисунок 7. Уровни маркеров костного ремоделирования в группах СД2 и контроля.

Не было обнаружено значимого различия между группами по содержанию общего кальция ($p = 0,238$), ионизированного кальция ($p = 0,241$), рецепторов к конечным продуктам гликозилирования ($p = 0,668$), Wnt 10β ($p = 0,114$), склеростина ($p = 0,592$) (Таблица 5).

Таблица 5. Уровни потенциальных биомаркеров костного ремоделирования и конечных продуктов гликозилирования.

Показатель	Группа СД2 медиана, (интерквартильный размах)	Группа контроля медиана (интерквартильный размах)	p
N	51	29	
RAGE (пг/мл)	697,2 (433-964)	811,5 (637,8-1081,3)	0,173
Wnt 10 β (пг/мл)	3608,2 (3059,2-4018,7)	3298,4 (3006,3-3655,0)	0,105
Склеростин (пмоль/л)	43,9 (23,3-57,8)	37,2 (23,5-51,9)	0,327

Таким образом, в нашей работе было подтверждено, что у пациентов с СД2 маркеры костного ремоделирования снижены. Нам не удалось выявить различий между группами в содержании рецепторов к конечным продуктам гликозилирования и биомаркеров активности wnt-сигнала, вероятно, по причине хорошей компенсации заболевания у больных СД2. Wnt-10 β был впервые изучен у пациентов с СД2, ранее его повышение было обнаружено у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга [Гребенникова Т.А., 2018]. Повышение склеростина у пациентов с СД2 было описано ранее, но у больных с худшей компенсацией углеводного обмена [Carcia-Martin A, et.al., 2012].

Проспективное исследование.

В проспективное исследование было включено 53 пациента с СД2, из них 21 мужчина (39,6%) и 32 женщины (60,4%). Медиана возраста пациентов на момент включения в группу СД2 в основном исследовании составила 62,0 года (интерквартильный размах 55,5-70,0). Медиана продолжительности заболевания на момент включения в группу СД2 в основном исследовании составляла в среднем 10,0 лет (интерквартильный размах 7,0-17,5). За исследуемый период у 4 пациентов произошло 4 низкотравматичных внепозвоночных перелома – шейки бедра, плечевой кости, и дважды костей голени. При этом у двух пациентов это были повторные переломы, у двух – произошедшие впервые. Различия в количестве переломов не были статистически достоверными ($p=0,634$).

В наблюдаемой группе у 10 человек (18,9%) были обнаружены компрессионные переломы тел позвонков. Таким образом, за период наблюдения было впервые диагностировано 12 низкотравматичных переломов - у 4 человек они были внепозвоночными и у 8 - компрессионными переломами тел позвонков.

Перспективное исследование позволило определить важность проведения боковой рентгенографии позвоночника у пациентов с СД2 при наличии клинических данных о возможном наличии компрессии тел позвонков.

ВЫВОДЫ

1. Использование алгоритма FRAX обладает сопоставимыми диагностическими возможностями у амбулаторных пациентов с СД2 (AUC – 0.897 (95% ДИ 0.853-0.941)) и условно здоровых лиц, находящихся под диспансерным наблюдением (AUC -0.872 (95% ДИ 0.822-0.922)).
2. Определение ТКИ у пациентов с СД2 и использование этого параметра в алгоритме FRAX повышает чувствительность данного метода и способствует выявлению пациентов, нуждающихся в терапии остеопороза, в большей степени, по сравнению с традиционным исследованием МПК.
3. У пациентов с СД2 наблюдается снижение как маркеров костного разрушения, так и маркеров костеобразования, что свидетельствует о специфичном для данного заболевания механизме повреждения костной ткани. При этом у амбулаторных пациентов с СД2 с близким к целевому уровню компенсации заболевания отсутствуют значимые изменения сывороточного уровня RAGE, склеростина и Wnt10b.
4. У амбулаторных пациентов с СД2 без тяжелых осложнений заболевания и целевым уровнем гликированного гемоглобина частота переломов тел позвонков (14.3%) сопоставима с частотой таких переломов у лиц без СД2 (16,8%).
5. Специфическим фактором риска переломов при СД2 служит наличие диабетической ретинопатии, которая отражает нарушения в микроциркуляторном русле, в том числе, в костной ткани. Вместе с тем, традиционные факторы риска низкотравматичных переломов, включенные во FRAX, являются ключевыми факторами риска переломов у амбулаторных пациентов с СД2, как и в целом в популяции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При включении в алгоритм FRAX данных МПК у пациентов с СД2 рекомендуется одновременно оценивать ТКИ для повышения чувствительности метода.
2. Для выявления пациентов с СД2 из группы высокого риска переломов рекомендуется в первую очередь рассчитывать индивидуальную 10-летнюю

вероятность переломов по FRAX. Для оценки необходимости назначения антиостеопоротической терапии больным СД2 с высокими показателями МПК и без переломов в анамнезе рекомендовано использовать европейскую суррогатную «точку вмешательства».

3. Не рекомендуется широко использовать традиционные маркеры костного метаболизма у пациентов с СД2, т.к. они в меньшей степени отражают вероятность перелома у лиц с СД2 типа по сравнению с общей популяцией. При этом рекомендован скрининг пациентов с СД2 с целью выявления и, при необходимости, профилактики дефицита витамина D.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ялочкина Т.О.**, Пигарова Е.А. Сахарный диабет и консолидация переломов. // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Т.10. -№ 2. - С.19-21.
2. **Ялочкина Т.О.**, Пигарова Е.А. Влияние сахарного диабета 2 типа и препаратов для его терапии на состояние костной ткани. // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т.12. -№ 3. - С.41-45. doi: 10.14341/omet2015341-45.
3. **Ялочкина Т.О.**, Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Анциферов М.Б., Дзеранова Л.К., Мельниченко Г.А. Переломы костей при сахарном диабете 2 типа: распространенность и факторы риска. // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19. - №5. - С. 359-365. doi: 10.14341/DM7796
4. **Ялочкина Т.О.**, Белая Ж.Е. Низкотравматичные переломы и костное ремоделирование при сахарном диабете 2 типа. // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т.14. – №3. С.11-18. doi: 10.14341/OMET2017311-18.
5. **Ялочкина Т.О.**, Белая Ж.Е., Чернова Т.О, Сазонова Н.И., Тарбаева Н.В., Цориев Т.Т., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Использование трабекулярного костного индекса для повышения чувствительности оценки вероятности переломов (FRAX) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т.14. -№ 4. - С.67-72. doi: 10.14341/omet2017467-72.
6. **Ялочкина Т.О.**, Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Анциферов М.Б., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. Распространенность переломов и факторы риска их возникновения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, наблюдаемых в амбулаторном медицинском учреждении г. Москвы. // «Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий» - сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов"; Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2015. С. 334-335.
7. **Ялочкина Т.О.**, Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Анциферов М.Б., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. Распространенность и факторы возникновения низкотравматичных переломов при сахарном диабете 2 типа. // «Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра» - сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ

"Эндокринологический научный центр" Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация "Российская ассоциация эндокринологов". 2016. С. 195.

8. **Ялочкина Т.О.**, Белая Ж.Е., Тарбаева Н.В., Рожинская Л.Я., Цориев Т.Т., Мельниченко Г.А. Низкотравматичные переломы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: их распространенность и факторы риска развития компрессионных переломов позвонков. // «Инновационные технологии в эндокринологии» - сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». 2017. С. 124-125.
9. **Ялочкина Т.О.**, Белая Ж.Е., Тарбаева Н.В., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Использование калькулятора FRAX для диагностики остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в общей популяции. // «Сахарный диабет - пандемия XXI» - сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». 2018. С. 462-463.
10. **Yalochkina T.O.**, Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., et al. Self-reported fractures in patients with diabetes mellitus type 2 (T2DM) in a single outpatient clinic. // *Osteoporosis International*. – 2015. – Vol.26. – S.1. – p. 170.
11. **T. Yalochkina**, Z. Belaya, L.Rozhinskaya, M. Antciferov, et al. Vertebral and non-vertebral low-traumatic fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. // 18th European congress of endocrinology. *Endocrine Abstracts*. – 2016 – P.99 doi: 10.1530/endoabs.41.EP99.
12. **T. Yalochkina**, Z. Belaya, N. Tarbaeva. Vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Osteoporosis International*. – 2017 – V.28. – S.1. – p. 433.
13. **T. Yalochkina**, N. Sasonova, T. Chernova, et al. The usefulness of trabecular bone score in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Osteoporosis International*. – 2018 – V.29. – S.1. – p. 216.
14. **T. Yalochkina**, N. Tarbaeva, L. Rozhinskaya, et al. Diagnostic accuracy of FRAX and diagnostic performance of FRAX thresholds to identify patients with fractures as eligible for antiosteoporotic treatment among patients with and without type 2 diabetes mellitus. // *Osteoporosis International*. – 2018. – V.29.– S.1. – pp. 467-468.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC – площадь под кривой операционных характеристик

DXA – низкоэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

P1NP – аминокислотный терминальный телопептид протоколлагена I типа

SD – стандартное отклонение

Q25-Q75 – интерквартильный размах

ИМТ – индекс массы тела

МПК – минеральная плотность кости

СД2 – сахарный диабет 2 типа

ОШ – отношение шансов

ДИ – доверительный интервал

ТКИ – трабекулярный костный индекс