

ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ



© Н.В. Тимкина*, А.В. Мурашева, А.О. Устюжанина, Ф.М. Радугин, А.Т. Черникова, Е.Ю. Васильева, Т.Л. Каронова

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Диабетическая периферическая полинейропатия (ДППН) является распространенным и наиболее ранним хроническим осложнением сахарного диабета (СД). В то же время ДППН может быть ассоциирована с поражением костной ткани и низкотравматичными переломами, особенно при СД 1 типа (СД1). В связи с этим оценка взаимосвязи между нарушением со стороны периферической нервной ткани и параметрами костного обмена актуальна для клинической практики.

ЦЕЛЬ. Оценить параметры костного ремоделирования у больных СД1 с различной степенью выраженности ДППН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 90 больных СД1 и ДППН в возрасте от 18 до 55 лет на фоне стабильной инсулинотерапии в течение последних 3 месяцев. Проведена оценка уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), витамина D (25(OH)D), общего кальция (Ca), неорганического фосфора (P), паратиреоидного гормона (ПТГ), остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ), фактора роста фибробластов (ФРФ-23) в сыворотке крови. Степень выраженности неврологического дефицита определена по шкале нейропатического дисфункционального счета (NDS), шкале оценки симптомов нейропатии (NSS) и Мичиганскому опроснику для скрининга нейропатии (MNSI). Проведена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DXA) с определением минеральной плотности костной ткани (МПК) и трабекулярного костного индекса (ТКИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Независимо от степени выраженности ДППН, больные СД1 были сопоставимы по уровню HbA_{1c} , 25(OH)D. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью неврологических нарушений и ИМТ ($r=0,214$; $p=0,044$), а также стажем СД ($r=0,246$, $p=0,019$). Недостаточность и дефицит витамина D диагностированы у 79% обследованных больных СД1, однако уровень 25(OH)D в сыворотке крови не коррелировал с выраженностью ДППН, а также уровнем HbA_{1c} , длительностью СД и суточной дозой инсулина ($p>0,05$). Установлена положительная корреляционная связь между уровнем ПТГ и выраженностью неврологических симптомов и отрицательная — с уровнем HbA_{1c} . Больные СД1 и разной степенью выраженности неврологического дефицита не различались по показателям МПК и ТКИ. Z-критерий менее -2,0 SD зарегистрирован всего у шести пациентов (8,8%), а частично деградированная микроархитектоника костной ткани — у 8 пациентов (11,8%). Связи между маркерами костного ремоделирования и параметрами углеводного обмена выявлены не были.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, показатели МПК, ТКИ и маркеры костного ремоделирования у больных СД1 и ДППН не зависели от степени выраженности неврологического дефицита, степени компенсации и длительности СД. Дефицит витамина D характерен для большинства больных СД1, но уровень 25(OH)D не зависит от уровня HbA_{1c} , длительности заболевания и суточной дозы инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; диабетическая полинейропатия; маркеры костного ремоделирования; витамин D; минеральная плотность костной ткани.

BONE REMODELING PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND DIABETIC PERIPHERAL POLYNEUROPATHY OF VARYING SEVERITY

© Natalia V. Timkina*, Anna V. Murasheva, Anna O. Ustyuzhanina, Fedor M. Radugin, Alena T. Chernikova, Elena Yu. Vasilieva, Tatiana L. Karonova

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Diabetic peripheral polyneuropathy (DPPN) is a common and early chronic complication of diabetes mellitus (DM). This complication can be associated with bone tissue damage and low-trauma fractures, particularly in type 1 DM. Therefore, evaluating the relationship between DPPN and bone metabolism parameters is crucial for clinical practice.

AIM: To assess bone remodeling parameters in patients with type 1 DM with varying degrees of DPPN.

MATERIALS AND METHODS: The study included 90 patients with type 1 DM and DPPN aged 18 to 55 years on stable insulin therapy for the past 3 months. Assessment was conducted for levels of HbA_{1c} , 25(OH)D, total calcium (Ca), phosphorus (P), parathyroid hormone (PTH), osteocalcin (OC), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in serum. The degree of neurological deficit was determined using the Neuropathy Disability Score (NDS), Neuropathy Symptoms Score (NSS), and Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) was performed to determine bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: Regardless of the degree of DPPN severity, patients with type 1 DM were comparable in HbA_{1c} and 25(OH)D levels. A direct correlation was found between the severity of neurological disorders and BMI ($r=0.214$; $p=0.044$) and duration of DM ($r=0.246$, $p=0.019$). Vitamin D insufficiency and deficiency were diagnosed in 79% of examined patients with type 1 DM, but the level of 25(OH)D in serum did not depend on the degree of DPPN severity, HbA_{1c} level, duration of DM, and daily insulin dose ($p>0.05$). A positive correlation was established between PTH level and severity of neurological symptoms, and a negative one with HbA_{1c} level. Patients with type 1 DM and varying degrees of DPPN did not differ in BMD and TBS. A Z-score of less than -2.0 SD was only recorded in six patients, and partially degraded microarchitecture of bone tissue was observed in 8 patients.

CONCLUSION: Therefore, BMD, TBS, and bone remodeling markers in patients with type 1 DM and DPPN were independent of the degree of neurological deficit, degree of compensation, and duration of DM. Vitamin D deficiency is common in most patients with type 1 DM, but the 25(OH)D level is not influenced by HbA_{1c} level, duration of the disease, and daily insulin dose.

KEYWORDS: otype 1 diabetes; diabetic polyneuropathy; boneremodeling markers; vitamin D; bone mineral density.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДППН) является частым и наиболее ранним хроническим осложнением сахарного диабета (СД). Распространенность сенсомоторной формы ДППН составляет около 30% среди всех лиц с СД, а ежегодная заболеваемость достигает 2% [1]. Установлено, что ДППН может быть ассоциирована с повышенным риском низкотравматичных переломов, однако механизм данного патологического процесса требует уточнения. Важную роль могут играть нейротрофические (нарушение местного высвобождения нейромедиаторов), нейроваскулярные (снижение нервной регуляции костного кровотока), а также нейротравматические нарушения (изменение нагрузки и микроразрушения [2]). В то же время наличие ДППН может увеличивать риск падений, что при снижении минеральной плотности костной ткани (МПК) повышает риск переломов [3]. С другой стороны, увеличение риска переломов при СД 1 типа (СД1) является многофакторным, с участием как костных, так и внескостных факторов. Так, у больных СД1 возможно наличие более выраженного дефицита витамина D по сравнению с лицами без СД [4]. На сегодняшний день имеются данные о положительном влиянии терапии витамином D на состав костной ткани и на мышечную силу, а значит, и на риск падений [5], что позволяет рассматривать дефицит или недостаточность витамина D как фактор риска переломов у больных СД1.

Таким образом, работы последних лет демонстрируют необходимость уточнения связи между параметрами костного ремоделирования и функционированием нервной ткани.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить параметры костного ремоделирования у больных СД1 в зависимости от степени выраженности неврологического дефицита при ДППН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Института эндокринологии и эндокринологических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». В одноцентровое поперечное сравнительное исследование включено 90 пациентов с СД1 и ДППН.

Критерии включения: мужчины и женщины с СД1 и ДППН в возрасте 18–55 лет с индексом массы тела (ИМТ) менее 35 кг/м², стабильная инсулинотерапия в течение последних 3 месяцев, подписавшие информированное согласие.

Критерии не включения:

- СД 2 типа (СД2);
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м²;
- значимые заболевания желудочно-кишечного тракта (синдромы мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника, хронический панкреатит с экзокринной недостаточностью, хронические вирусные гепатиты, цирроз печени), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей;
- прием глюкокортикоидов, препаратов витамина D в дозах, выше профилактических, антикоагулянтов, антидепрессантов, противосудорожных препаратов, анальгетических и нестероидных противовоспалительных препаратов, антиоксидантов, ангиопротекторов, витаминов группы B, оральных контрацептивов;
- антирезорбтивная терапия в анамнезе или наличие диагноза «Остеопороз»;
- синдром диабетической стопы;
- наличие хронических заболеваний суставов;
- наличие онкологических заболеваний в течение 5 последних лет;
- алкогольная и наркотическая зависимость;
- беременность и лактация, частые (более 1 раза в месяц);
- гипогликемические состояния, требующие госпитализации, за последние 3 месяца, диабетический кетоацидоз за последние 3 месяца.

Клиническое исследование

Клиническое исследование включало общетерапевтический осмотр, оценку антропометрических показателей (рост, вес, расчет ИМТ по формуле Quetlet), неврологический осмотр с использованием шкал NDS и NSS, анкетирование по опроснику MNSI.

Лабораторные исследования проводили в клинико-диагностических лабораториях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Из лабораторных параметров определены уровень HbA_{1c}, креатинина, 25(OH)D, кальция (Ca), фосфора (P), паратиреоидного гормона (ПТГ),

остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ), фактора роста фибробластов 23 (ФРФ-23) в сыворотке крови.

Для определения биомаркеров костного ремоделирования образцы сыворотки были подвергнуты центрифугированию при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут, после чего были заморожены при температуре -80°C до дальнейшего анализа в лаборатории, уровень HbA_{1c} определялся в режиме реального времени (без заморозки образцов).

Оценку ОК проводили с использованием автоматического анализатора (CalSet N-MID Osteocalcin for Roche Cobas 6000). Согласно инструкции к набору, референсные значения составляют 14–42 нг/мл. Концентрацию ПТГ определяли с помощью иммуноферментного анализа (DIA source hPTH Elisa Kit, Бельгия). Референсный интервал составляет 16–46 пг/мл. Концентрацию ФРФ-23 определяли с использованием иммуноферментного анализа (FGF23 C-terminal, BIOMEDICA) (референсный интервал 0–20 пмоль/л). С использованием иммунохимического анализатора Architect i2000 (Abbott, США) был проведен метод хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах для измерения уровня 25(OH)D в сыворотке крови (референсный интервал 9,40–59,10 нг/мл).

Оценка уровня витамина D была выполнена в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови, равный или превышающий 30,0 нг/мл, считался нормальным уровнем витамина D, в диапазоне от 20,0 до менее 30,0 нг/мл — как дефицит, а значения ниже 20,0 нг/мл — как недостаточность витамина D [6].

Концентрация СТХ была определена методом иммуноферментного анализа (набор реагентов для количественного определения С-концевого телопептида, образующегося при деградации коллагена I типа в сыворотке, IDS, диапазон измерения 0,020–2,494 нг/мл).

Концентрацию креатинина, неорганического Р, общего Са оценивали с использованием автоматического анализатора (набор для количественного автоматического определения креатинина, кальция и фосфора Architect c4000, Abbott, США).

Для определения уровня HbA_{1c} использовался автоматический анализатор BIORAD D-10, произведенный Chemistry Analyzer, с применением метода ионообменной хроматографии.

Инструментальные методы

DXA выполнена на аппарате Lunar Prodigy с оценкой МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра с дополнительным определением ТКИ. Согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу, у женщин до менопаузы и у мужчин до 50 лет используется скорректированный по этническому и расовому признаку Z-критерий, при значениях которого $-2,0\text{ SD}$ и ниже следует давать определение «низкая МПК для хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений», а выше $-2,0\text{ SD}$ — «в пределах ожидаемых по возрасту значений». Градации критерия ТКИ по степени нарушения микроархитектоники: деградированная микроархитектоника ($\text{TKI} \leq 1,2$), частично деградированная микроархитектоника ($\text{TKI} > 1,2$, но $< 1,35$) и нормальная микроархитектоника ($\text{TKI} \geq 1,35$) [7].

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программе Statistica 12. Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивалось с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные в зависимости от распределения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q1–Q3). Анализ различий по количественным переменным проводился с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Уэлча либо с помощью U-теста Манна-Уитни с поправкой на неравенство групп. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных частот и процентных долей. Различия между группами оценивались с помощью точного критерия Фишера. Расчет корреляций проводился по методу ранговой корреляции Спирмена. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (протокол 04-21 от 12.04.2021). Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации в обезличенном виде.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 90 больных СД1 и ДППН в возрасте от 18–55 лет, среди которых — 40 (44%) мужчин и 50 (56%) женщин. Длительность СД варьировала от 2 до 39 лет, медиана стажа СД составила 14 лет. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Две трети больных СД1 получали инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, непрерывную подкожную инфузию инсулина получали только 32 (36%) исследуемых. Медиана суточной дозы инсулина составила 45 ЕД и не отличалась у больных с разным режимом инсулинотерапии ($p = 0,26$).

В зависимости от выраженности неврологического дефицита (≥ 4 баллов или < 4 баллов по шкале NDS) пациенты были разделены на две группы (группа 1 и группа 2 соответственно). 56 больных имели выраженность неврологического дефицита по шкале NDS ≥ 4 баллов, из них 39% мужчин (22 человека) и 61% женщин (34 человека) (группа 1). 34 пациента с ДППН имели выраженность неврологического дефицита по шкале NDS < 4 баллов, из них 53% мужчин (18 человек) и 47% женщин (16 человек) (группа 2).

Дополнительно, среди больных с высоким значением шкалы NDS у 5 из 56 пациентов (9%) была кардиоваскулярная форма автономной нейропатии, данных за гастроинтестинальную форму не было. Кроме того, выяснено, что у 10 из 90 больных (11,1%) на момент исследования была выявлена кетонурия. У 7 данных пациентов значение шкалы NDS было более 4 баллов.

При оценке длительности СД обнаружено, что в группе пациентов с выраженным неврологическим дефицитом значение показателя было больше, чем в группе пациентов без выраженного дефицита ($p = 0,01$). Оценка уровня обеспеченности витамином D больных СД1 показала, как в общей популяции, высокую встречаемость недостаточности и дефицита витамина D. Уровень 25(OH)D

Таблица 1. Общая характеристика больных СД 1 типа и ДППН

Показатель	Значение показателя
Мужчины, n (%)	40 (44)
Женщины, n (%)	50 (56)
Возраст, лет	33 [25; 39]
Стаж СД, лет	14 [6; 20]
Характер инсулинотерапии:	
• ББИТ, n (%)	58 (64)
• НПИИ, n (%)	32 (36)
Суточная доза инсулина, ЕД	45 [35; 50]
ИМТ, кг/м ²	23,4 [21,2; 26,3]
• Дефицит массы тела, n (%)	4 (4)
• Нормальная масса тела, n (%)	52 (58)
• Избыточная масса тела, n (%)	26 (29)
• Ожирение I степени, n (%)	8 (9)
HbA _{1c} , %	7,95 [7,5; 9,9]
Курение, n (%)	29 (32,2)
Осложнения СД	
Диабетическая ретинопатия:	
• Непролиферативная, n (%)	35 (38,9)
• Препролиферативная, n (%)	2 (2,2)
• Проллиферативная, n (%)	6 (6,7)
Автономная нейропатия:	
• Отсутствие предвестников гипогликемии, n (%)	11 (12,2)
• Кардиоваскулярная форма нейропатии, n (%)	2 (2,2)
Выраженность неврологического дефицита:	
• NDS ≥ 4 баллов, n (%)	56 (62,2)
• NDS < 4 баллов, n (%)	34 (37,8)
Сопутствующие заболевания:	
• Артериальная гипертензия, n (%)	21 (23,3)
• Дислипидемия, n (%)	28 (31,1)
Заболевания ЩЖ	
• Аутоиммунный тиреоидит, n (%)	12 (13,3)
• Болезнь Грейвса, n (%)	2 (2,2)
• Узловой нетоксический зоб, n (%)	9 (10,0)
Оценка функции почек:	
• pСКФ, мл/мин/1,73м ²	104 [93; 119]
Стадия ХБП:	
• ХБП С1, %	84
• ХБП С2, %	16

СД — сахарный диабет; ДППН — диабетическая периферическая полинейропатия; ББИТ — базис-болюсная инсулинотерапия; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; NDS — Neuropathy Disability Score (Шкала нейропатического дисфункционального счета); ЩЖ — щитовидная железа.

в сыворотке крови варьировал от 5,9 нг/мл до 66,8 нг/мл и в среднем составил 20,7 [14; 28,6] нг/мл. Дефицит витамина D был выявлен у 43 (48,0%) пациентов, недостаточность — у 28 (31,0%) пациентов, а норма — лишь у 19 человек (21,0%). Концентрация 25(OH)D крови у больных с разной степенью выраженности ДППН не отличалась ($p=0,93$) (табл. 2).

ДХА выполнена у 68 исследуемых (44 исследования у больных с выраженностью неврологического дефицита ≥ 4 баллов). Выявлено, что больные СД1 не различались ни по значениям МПК в поясничном отделе

позвоночника ($p=0,39$ и $p=0,53$ для Т- и Z-критерия соответственно), ни в проксимальном отделе бедра ($p=0,76$ и $p=0,58$ для Т- и Z-критерия соответственно). Z-критерий менее -2,0 SD зарегистрирован всего у трех больных (6,8%) с выраженным неврологическим дефицитом в поясничном отделе позвоночника и у одного пациента в проксимальном отделе бедра, а среди больных без выраженного неврологического дефицита Z-критерий менее -2,0 SD был зарегистрирован у одного пациента в поясничном отделе позвоночника и у одного пациента в проксимальном отделе бедра. Данные МПК у больных

СД1 с различной степенью выраженности ДППН представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, показатели МПК не отличались у больных с различной степенью выраженности неврологического дефицита. Дополнительно у 39 человек был определен показатель ТКИ (у 31 больного группы 1). Частично деградированная микроархитектоника (ТКИ 1,35–1,20 г/см³) наблюдалась у 6 пациентов (19,3%) в группе с выраженным невроло-

гическим дефицитом и у двух пациентов (25%) в группе без выраженного неврологического дефицита. Значимой разницы между средними показателями ТКИ обеих групп выявлено не было ($p=0,48$). Результаты корреляционного анализа позволили выявить прямую зависимость между значениями МПК в поясничном отделе позвоночника и ИМТ ($r=0,24$, $p=0,04$).

У больных СД1 с различной степенью выраженности неврологического дефицита проведена оценка

Таблица 2. Характеристика больных СД1 в зависимости от степени выраженности ДППН

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=34)	p
Мужчины, n (%)	22 (39,0)	18 (53,0)	0,21
Женщины, n (%)	34 (61,0)	16 (47,0)	
Возраст, лет	33 [26; 39]	33 [22; 38]	0,58
Стаж СД, лет	16 [9; 22]	9 [5; 16]	0,01
Характер инсулинотерапии:			
• ББИТ, n (%)	36 (64,0)	22 (65,0)	0,97
• НПИИ, n (%)	20 (36,0)	12 (35,0)	
Суточная доза инсулина, ЕД	46 [40; 50]	43 [30; 50]	0,13
ИМТ, кг/м ²	23,9 [21,1; 27,8]	22,8 [21,3; 25,2]	0,47
• Дефицит массы тела, n (%)	4 (7,0)	-	0,26
• Нормальная масса тела, n (%)	29 (52,0)	23 (68,0)	
• Избыточная масса тела, n (%)	17 (30,0)	9 (26,0)	
• Ожирение I степени, n (%)	6 (11,0)	2 (6,0)	
Курение, n (%)	15 (26,8)	14 (41,2)	0,16
Шкала NSS, баллы	4 [2,4; 5,0]	2 [1,0; 2,5]	<0,001
Опросник MNSI, баллы	3 [3,0; 6,0]	2 [1,0; 4,0]	0,006
Сопутствующие заболевания:			
• Артериальная гипертензия, n (%)	11 (21,4)	9 (26,5)	0,48
• Дислипидемия, n (%)	18 (32,1)	10 (29,4)	0,79

ДППН — диабетическая периферическая полинейропатия; ББИТ — базис-болюсная инсулинотерапия; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; NSS — neuropathy symptoms score; MNSI — Michigan Neuropathy Screening Instrument (Мичиганский инструмент для скрининга нейропатии).

Таблица 3. Показатели минеральной плотности костной ткани и динамометрии у больных СД1 с различной степенью выраженности неврологического дефицита

Показатель	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=24)	p
Z-score L1-L4, SD	-0,3 [-0,8; 1,0]	-0,2 [-0,7; 0,3]	0,53
Z-score < 2,0 SD, n (%)	2 (8,3)	1 (4,6)	0,63
МПК L1-L4, г/см ³	1,15 [1,05; 1,27]	1,17 [1,1; 1,3]	0,39
Z-score Neck	-0,15 [-0,9; 0,9]	-0,15 [-0,8; 0,3]	0,58
Z-score < 2,0 SD, n (%)	1 (4,6)	1 (4,6)	0,63
МПК Neck, г/см ³	1,02 [0,8; 1,11]	1,0 [0,9; 1,12]	0,76
ТКИ	1,41 [1,35; 1,46]	1,42 [1,37; 1,49]	0,48
ТКИ в норме (>1,35), n (%)	9 (37,5)	15 (68,2)	
Частично деградированная микроархитектоника по (ТКИ 1,35–1,20), n (%)	2 (8,3)	5 (22,7)	
ТКИ Т-критерий L1-L4 (n=39)	-0,6 [-1,05; -0,05] (n=31)	-0,5 [-1,0; 0,3] (n=8)	0,614

МПК — минеральная плотность кости; ТКИ — трабекулярный костный индекс.

Таблица 4. Лабораторные параметры и показатели костного ремоделирования у больных СД1 и ДППН с различной степенью выраженности неврологического дефицита

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=34)	p
Креатинин, мкмоль/л	75 [67,5; 88,0]	78,5 [73,0; 86,5]	0,58
25(ОН)D, нг/мл	22,1 [13,7; 28,6]	20,7 [15,2; 26,1]	0,94
Уровень витамина D			
• Дефицит, n (%)	27 (48,2)	16 (47,1)	0,15
• Недостаточность, n (%)	17 (30,4)	11 (32,4)	
• Норма, n (%)	12 (21,4)	7 (20,6)	
Кальций общий, ммоль/л	2,26 [2,19; 2,36]	2,29 [2,16; 2,38]	0,73
Фосфор, ммоль/л	1,17 [1,06; 1,27]	1,17 [1,04; 1,23]	0,71
ПТГ, пг/мл	25,5 [20,6; 37,2]	22,4 [18,0; 33,0]	0,28
Остеокальцин, нг/мл	14,9 [12,0; 17,8]	16,4 [14,4; 17,9]	0,26
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл	0,16 [0,10; 0,24]	0,14 [0,03; 0,23]	0,66
ФРФ-23, пмоль/л	1,21 [0,24; 3,49]	0,26 [0,15; 0,68]	0,16

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; ПТГ — паратгормон; ФРФ-23 — фактор роста фибробластов-23.

маркеров костного ремоделирования, данные представлены в табл. 4.

Как видно из представленных в табл. 4 данных, показатели ПТГ, 25(ОН)D, ОК, СТХ, ФРФ-23 в группах не отличались ($p>0,05$). По данным корреляционного анализа была выявлена положительная связь между уровнем ПТГ и выраженностью неврологических симптомов ($r=0,272$, $p=0,01$), а также отрицательная связь между ПТГ и уровнем HbA_{1c} ($r=-0,45$, $p=0,001$). Маркеры костного ремоделирования не были взаимосвязаны с показателями МПК.

Таким образом, у больных СД1 с ДППН показатели МПК, риск остеопоротических переломов и маркеры костного ремоделирования не зависели от степени выраженности неврологического дефицита.

ОБСУЖДЕНИЕ

СД1 [8] и СД2 [9] увеличивают риск низкотравматичных переломов, что может привести к длительной потере трудоспособности и инвалидности. Кроме того, при переломах бедра смертность выше в 4–5 раз по сравнению с популяцией [10]. Длительная гипергликемия — ключевой фактор ухудшения качества костной ткани за счет выделения активных форм кислорода и конечных продуктов гликирования [11]. Следующее звено остеопороза при СД1 — абсолютный дефицит инсулина. В условиях абсолютной инсулиновой недостаточности ухудшается дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты. Пациенты с СД1 имеют сниженную МПК, а также часто не достигают максимального уровня костной массы [8]. Хронические осложнения СД могут прямо влиять на костный обмен, например, при развитии вторичного гиперпаратиреоза на поздних стадиях диабетической нефропатии. Дополнительно, хронические осложнения СД увеличивают риск падений, что косвенно увеличивает частоту низкоэнергетических переломов [12]. Однако некоторые исследования не по-

казали достоверную связь между частотой низкотравматичных переломов и ДППН [13,14]. Стоит отметить, что большинство клинических исследований о связи ДППН и нарушениями костного ремоделирования проведено на больных СД2. Так, в метаанализе 11 исследований авторы пришли к заключению, что ДППН может быть потенциальным фактором риска развития остеопороза при СД1 и СД2, но включенные исследования были гетерогенными по полу, возрасту, наличию остеопороза в анамнезе и типу СД [3]. Критерием включения в наше исследование было наличие ДППН у больных СД1. Кроме того, стаж СД был достаточно длительным для возникновения и других хронических осложнений СД. Так, у половины пациентов была диагностирована диабетическая ретинопатия. Медиана возраста пациентов составила 33 года [25; 39], в связи с чем анализ МПК проводился по Z-критерию, и только у 6 пациентов выявлено снижение данного показателя менее -2 SD. Согласно критерию ТКИ, у 8 обследованных больных СД1 была выявлена частично деградированная микроархитектоника костной ткани, в то время как у остальных пациентов показатель ТКИ соответствовал норме. Нами не было выявлено значимых корреляций между маркерами костного ремоделирования, клиническими данными и параметрами DXA в зависимости от степени выраженности неврологического дефицита.

Известно, что у больных СД1 более выражен дефицит витамина D по сравнению с людьми без нарушений углеводного обмена [4]. Имеются данные о положительном влиянии витамина D (колекальциферола) на состав костной ткани и на мышечную силу [4]. В нашем исследовании дефицит и недостаточность витамина D были выявлены у 71 (79,0%) пациента, а нормальный уровень был лишь у 19 человек (21,0%). Низкий уровень 25(ОН)D не был связан с худшими показателями гликемического контроля, ИМТ, выраженностью неврологического дефицита, показателями костного ремоделирования. В то же

время результаты корреляционного анализа показали положительную связь между уровнем ПТГ с выраженностью неврологических симптомов ($r=0,272$, $p=0,01$), также ПТГ отрицательно коррелировал с уровнем HbA_{1c} ($r=-0,45$, $p=0,001$). Таким образом, в нашем исследовании не найдено ассоциаций между параметрами костного обмена и степени выраженности полинейропатии, что требует проведения дальнейших исследований.

Ограничения исследования

Количество пациентов со сниженной МПК и/или ТКИ было слишком мало для получения достоверных различий в отношении связи маркеров костного ремоделирования и параметрами DXA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Параметры МПК и ТКИ и маркеры костного ремоделирования, включая уровень витамина D, у больных СД1 не зависели от степени выраженности неврологического дефицита, что диктует необходимость проведения

дополнительных исследований с большим количеством пациентов и привлечением других инструментальных методов для изучения данной проблемы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств госзадания №17 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ: «Персонифицированный подход в выборе сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, основанный на нейропротективных и остеопротективных свойствах препаратов». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1>
2. Brazill JM, Beeve AT, Craft CS, Ivanusic JJ, Scheller EL. Nerves in Bone: Evolving Concepts in Pain and Anabolism. *J Bone Miner Res*. 2019;34(8):1393-1406. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3822>
3. Liu C, Lv H, Niu P, Tan J, Ma Y. Association between diabetic neuropathy and osteoporosis in patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):125. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00804-6>
4. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Взаимосвязь статуса витамина D с развитием и течением сахарного диабета 1 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 82-87. [Povaliaeva AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The relationship of vitamin D status with the development and course of diabetes mellitus type 1. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):82-87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12206>
5. Bouillon R, Marcucci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109-1151. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
6. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
7. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. [Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
8. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):219-228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3279-7>
9. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*. 2018;29(12). doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>
10. Koromani F, Oei L, Shevroja E, et al. Vertebral fractures in individuals with type 2 diabetes: More than skeletal complications alone. *Diabetes Care*. 2020;43(1):137-144. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0925>
11. Cavati G, Pirrotta F, Merlotti D, et al. Role of Advanced Glycation End-Products and Oxidative Stress in Type-2-Diabetes-Induced Bone Fragility and Implications on Fracture Risk Stratification. *Antioxidants*. 2023;12(4). doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12040928>
12. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
13. Maser RE, Stabley JN, Lenhard MJ, Provost-Craig MA. Autonomic nerve fiber function and bone mineral density in individuals with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(3):252-258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.02.012>
14. Miazgowski T, Pynka S, Noworyta-Zietara M, Krzyzanowska-Swiniarska B, Pikul R. Bone mineral density and hip structural analysis in type 1 diabetic men. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(1):123-127. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02309>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Тимкина Наталья Владимировна**, м.н.с. [Natalia V. Timkina, MD, junior scientific researcher]; адрес: 194021, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15 [address: 194021, St. Petersburg, Parkhomenko Avenue, 15]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>; eLibrary SPIN: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Мурашева Анна Владимировна, к.м.н., ст.н.с [Anna V. Murasheva, MD, PhD, scientific researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>; eLibrary SPIN: 3675-9216; e-mail: annasimanenkova@mail.ru
Устюжанина Анна Олеговна, эндокринолог [Anna O. Ustyuzhanina, MD]; e-mail: annachir_ol@mail.ru

Радугин Федор Михайлович, эндокринолог [Fedor M. Radugin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3224-1573>; eLibrary SPIN: 7043-3620; e-mail: radugin.f.m@gmail.com

Черникова Алена Тимуровна, к.м.н, ст.н.с [Alena T. Chernikova, MD, PhD, scientific researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>; eLibrary SPIN: 6051-7214; e-mail: arabicaa@gmail.com

Васильева Елена Юрьева, к.м.н., заведующий Центральной клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики [Elena Yu. Vasil'eva, MD, PhD, head of the central clinical diagnostic laboratory]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>; eLibrary SPIN: 8546-5546; e-mail: elena-almazlab@yandex.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., г.н.с., профессор кафедры эндокринологии [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Professor of the Endocrinology Department]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 19.03.2024. Одобрена к публикации: 06.06.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Тимкина Н.В., Мурашева А.В., Радугин Ф.М., Устюжанина А.О., Черникова А.Т., Васильева Е.Ю., Каронова Т.Л. Показатели костного ремоделирования у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической периферической полинейропатии различной степени выраженности // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 20-27. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13168>

TO CITE THIS ARTICLE:

Timkina NV, Murasheva AV, Radugin FM, Ustyuzhanina AO, Chernikova AT, Vasil'eva EYu, Karonova TL. Bone remodeling parameters in patients with type 1 diabetes mellitus and diabetic peripheral polyneuropathy of varying severity. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(3):20-27. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13168>