

**ГУСОВА АННА АУЗБИЕВНА**

**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ,  
КОМПЕНСАЦИИ И ПОЗДНИХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА  
НА РИСК РАЗВИТИЯ ПЕРЕЛОМОВ**

14.01.02 – эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2012 г.

Работа выполнена на кафедре эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – академик РАН и РАМН, доктор медицинских наук, профессор Дедов Иван Иванович)

Научные руководители: : Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Мельниченко Галина Афанасьевна**

Доктор медицинских наук, профессор  
**Кавалерский Геннадий Михайлович**

Официальные оппоненты: Доктор медицинских наук, профессор  
**Анциферов Михаил Борисович**

Доктор медицинских наук, профессор  
**Древаль Александр Васильевич**

Ведущая организация: Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Защита состоится 25 января 2012 года в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ по адресу: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ декабря 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор



Е.А. Трошина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире высока и продолжает увеличиваться. Развитие поздних осложнений СД зачастую приводит к инвалидизации пациентов, что определяет высокую социальную значимость данного заболевания. Патологические изменения при СД затрагивают все системы, включая опорно-двигательный аппарат и костную ткань. Сведения о влиянии СД на кость противоречивы, что связано с неоднородностью клинического материала и применением разных методов исследования.

Согласно результатам большинства исследований при СД 1 типа, наряду с развитием сосудистых и неврологических поздних осложнений, отмечается возникновение остеопенического синдрома. В классификации, принятой на заседании Президиума Российской ассоциации по остеопорозу (1997г.), к группе вторичных относится и остеопороз при СД1. Сам по себе остеопороз также является важнейшей проблемой общественного здоровья, распространенность которого в мире в течение ближайших 20 лет может увеличиться в 4 раза. Большинство зарубежных исследователей [de Liefde II et al., 2005; Dennison E.M. et al., 2004; Gerdhem P. et al., 2005; Rakic V. et al., 2006] при СД 2 типа наблюдали повышение МПКТ (хотя по данным отечественных авторов [Вартанян К.Ф., 2004; Косарева О.В., 2000; Мкртумян А.М., 2000] может отмечаться ее снижение).

В любом случае, при СД обычно отмечается повышение риска переломов (РП), развитие которых является наиболее важным клиническим и социально-экономическим последствием поражения костной ткани. При этом смертность в течение первого года после перелома шейки бедра составляет около 36% у мужчин и около 21% у женщин. В течение последних 15 лет начали появляться данные о частоте развития переломов у населения РФ, однако внутри выборки пациентов с СД эти показатели не изучались. Соответственно, нет данных о РП при СД и о влиянии на этот риск характеристик и особенностей течения заболевания (тип СД, длительность и пр.), а также о модификации при СД общих факторов риска переломов (пол, возраст и др.).

Причинами повышения РП при СД, видимо, является ухудшение качества кости и увеличение частоты падений, однако однозначного мнения по этому вопросу нет. Понимание клеточных и молекулярных регуляторных механизмов, лежащих в основе влияния СД на костную ткань, может помочь в выработке рекомендаций по профилактике и лечению переломов.

Недостаточно изучена в отечественной литературе связь СД и поражений

костной системы с изменениями психоэмоционального статуса. При развитии перелома возможно ухудшение как компенсации углеводного обмена, так и эмоционального состояния больного. Более того, по данным зарубежных авторов, существует прямая зависимость РП от наличия депрессии [Disgby S., 2006; Mezuk B. et al., 2008; Mussolino M.E., 2005; Whooley M.A. et al., 1999]. Благоприятный прогноз жизни и трудоспособности при СД возможен только при активном участии больного в терапии заболевания, что определяет необходимость оценки и коррекции его психоэмоционального состояния.

Всё вышесказанное позволило сформировать цель и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования:** оценить частоту развития переломов и влияние компенсации, длительности заболевания и наличия поздних осложнений на риск развития переломов у пациентов с сахарным диабетом.

В соответствии с поставленной целью, были сформулированы **задачи исследования:**

1. Оценить частоту и риск развития переломов различных локализаций у больных СД 1 и 2 типов.
2. Изучить влияние типа СД, варианта сахароснижающей терапии, длительности заболевания, степени компенсации, наличия поздних осложнений, а также факторов образа жизни на риск развития переломов у лиц с СД.
3. Сравнить характеристики переломов у больных СД и лиц без СД.
4. Оценить сроки госпитализации и частоту осложнений (в течение 1 месяца) у женщин с СД 2 типа в зависимости от тактики лечения перелома.
5. Определить минеральную плотность кости, биохимические показатели костного обмена и гуморальные факторы, влияющие на ремоделирование у женщин с СД 2 типа после менопаузы, в том числе на фоне перелома.
6. Определить лабораторные и рентгенологические факторы риска переломов у женщин с СД 2 типа после менопаузы.
7. Выявить изменения психоэмоционального статуса пациенток с СД и переломами.

**Научная новизна.** В настоящей работе впервые получены данные о частоте переломов среди пациентов с СД в г. Москве. Изучены особенности течения СД, факторы образа жизни и клинико-anamнестические показатели пациентов, имеющих в анамнезе переломы костей. Впервые оценено влияние особенностей течения СД и факторов образа жизни на риск переломов в российской выборке боль-

ных СД.

Впервые выделены специфические факторы риска развития переломов в российской популяции женщин с СД 2 типа после менопаузы.

Впервые в России исследовано состояние костной ткани у женщин в постменопаузе с СД 2 типа и переломами, изучена взаимосвязь особенностей течения сахарного диабета 2 типа, костного обмена, а также минеральной плотности кости.

Новыми являются данные об уровне ИФР-1 у пациенток с СД2, а также о его взаимосвязи с состоянием костной ткани.

Обоснована эффективность предложенной системы контроля и коррекции гликемии, впервые проведена сравнительная оценка частоты осложнений в течение 1 месяца после перелома, а также сроков госпитализации при различных методах ведения перелома у женщин с СД2 старшей возрастной группы.

Впервые определена распространенность депрессии у пациенток с СД на фоне развития переломов.

**Практическая значимость.** Предложен алгоритм оптимальных диагностических мероприятий для выявления пациентов с СД 2 типа, относящихся к группе высокого риска развития перелома.

Определена необходимость особого подхода к изучению состояния костной ткани и показателей костного обмена, а также к профилактике переломов у женщин в постменопаузе с СД2 с учетом выявленных особенностей ремоделирования.

Предложена система контроля и коррекции гликемии при различной тактике лечения переломов и обосновано использование оперативного лечения у пациентов с СД2 типа с учетом общих показаний и противопоказаний.

**Основные положения, выдвигаемые на защиту:**

1. Наблюдаемая нами частота переломов в старшей возрастной группе у лиц с СД 1 и 2 типов совпадает с зарубежными данными, и ниже общей частоты переломов в выборке без СД, однако риск множественных и повторных переломов при СД достоверно выше. Это свидетельствует о наличии универсальных механизмов повышения хрупкости кости, связанных с сопутствующими диабету изменениями костного обмена и повышением риска падений. Среди российских женщин без СД, особенности генетических, пищевых и поведенческих факторов приводят к повышенной (по сравнению с зарубежными данными) распространенности остеопороза и переломов.

2. Наличие микро- и макрососудистых осложнений является основным фактором,

повышающим риск переломов у пациентов с СД2 вне зависимости от половозрастной принадлежности. Профилактические мероприятия по снижению риска переломов должны быть направлены на уменьшение модифицируемых факторов риска (предотвращение развития осложнений, отказ от курения, сокращение потребления кофе).

**3.** У женщин с СД 2 типа после менопаузы наблюдается относительное повышение МПКТ на фоне замедления костного ремоделирования. Данные изменения происходят одновременно с поражением органов-мишеней СД, что позволяет отнести формирование «ленивой» кости к поздним осложнениям СД. Основными предикторами развития перелома при СД являются признаки замедления костеобразования при отсутствии характерных для СД изменений фосфорно-кальциевого обмена и МПКТ.

**4.** Использование системы контроля и коррекции гликемии при СД позволяет добиться результатов лечения переломов, сопоставимых с результатами лечения больных без СД. Лечение переломов у пациентов старших возрастных групп с СД. Снижению риска неблагоприятных исходов и осложнений переломов способствует использование функциональных методов и малоинвазивных хирургических технологий, позволяющих минимизировать операционную травму, отказаться от внешней иммобилизации и активизировать больных в ранние сроки.

**Апробация работы** проведена на заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета ГОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ.

Представленные в работе результаты доложены на Всероссийском конгрессе эндокринологов в 2006г, на Всероссийском диабетологическом конгрессе в 2008 и 2010гг., на IX Европейском Конгрессе по Эндокринологии (Будапешт, Венгрия 2007г.), на 13-м Европейском Конгрессе по Эндокринологии (Роттердам, Голландия, 2011), на 21-м Всемирном Диабетологическом Конгрессе (Дубаи, ОАЭ, 2011).

**Публикации.** Материалы диссертации опубликованы в виде 13 печатных работ в отечественных и зарубежных научных изданиях, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав материалов и методов, собственных результатов, их обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 33 отечественных и 166 зарубежных источников, дополнена 46 приложениями. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 26 таблицами.

ми.

## Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику клиники эндокринологии 2УКБ Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, а также используются в элективном лекционном курсе для студентов Первого МГМУ им. Сеченова.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование состоит из 2 основных частей, в него были включены группы пациентов, описанные в таблице 1.

**Таблица 1.** Общий объем и структура проведенных исследований.

Исследование	Группы пациентов
Оценка факторов риска и частоты развития переломов при СД	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Архив травматологического пункта района Хамовники ЦАО г.Москвы за 2005-06гг (2 281 чел., в том числе 51 пациент с СД). Данные о переломах среди выборки с СД за 2007г (дополнительно 29 чел.). Общая численность населения района – 97 110 чел. (29 512 – лица <math>\geq 50</math> лет).</li><li>2. Данные ГРСД района Хамовники – 2 128 человек (1414 женщин и 714 мужчин). Среди них больных СД2 – 1995, СД1 – 133 чел. Проведен телефонный опрос больных, занесенных в ГРСД (155 человек, из них 149 с СД2).</li></ol>
Сравнение показателей костного обмена и МПКТ у женщин в постменопаузе с СД2 и в контрольной группе, в том числе на фоне перелома	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 29 женщин в постменопаузе с СД2 и рентгенологически подтвержденным переломом любой локализации, развившемся в течение 2 предшествующих недель (набор больных на базе ГКБ№67).</li><li>2. 26 женщин в постменопаузе с переломом без СД (набор на базе ГКБ№67).</li><li>3. 33 женщины с СД2 без переломов в течение последних 2 лет (набор на базе клиники эндокринологии 2УКБ Первого МГМУ).</li><li>4. 30 женщин без СД и переломов за последние 2 года («здоровый» контроль).</li></ol> <p><i>КРИТЕРИЕМ ИСКЛЮЧЕНИЯ ЯВЛЯЛОСЬ ПОВЫШЕНИЕ ПАРАТГОРМОНА ИЛИ КРЕАТИНИНА</i></p>

**Социологические методы.** Для выявления нарушений психоэмоционального статуса использовались: самоопросник депрессии Цунга, опросники депрессии Бека и CES-D, а также Индекс общего (хорошего) самочувствия ВОЗ (1999г).

**Лабораторные методы,** использованные при обследовании женщин во 2

части исследования, приведены в таблице 2.

**Таблица 2.** Лабораторные методы исследования

Показатель	Норма	Метод	
Глюкоза (ГПН)	4,0-6,1 ммоль/л	гексокиназный метод (Synchron CX9, Beckman)	
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)	4,0-6,0%	высокоэффективная жидкостная хроматография (D-10, «Био-Рад лаборатории», США)	
Ионизир. кальций (Ca <sup>2+</sup> )	1,03-1,30 ммоль/л	потенциометрический метод (Konelab-60)	
Общий кальций (Ca <sub>общ.</sub> )	2,10-2,55 ммоль/л	Hitachi 912 (Roche, Швейцария)	
Неорг. фосфор (P <sub>неорг.</sub> )	0,87-1,45 ммоль/л		
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	80-270 Ед/л		
Креатинин (Кр)	44-80 мкмоль/л (<60 лет), 80-115 мкмоль/л (>60 л)		
СКФ по формулам MDRD и Кокрофта-Голта	60-130 мл/мин	http://nephron.com/cgi-bin/CGSIdefault.cgi и http://www.mdrd.com	
Суточная протеинурия	<300 мг/сут	турбидиметрический метод	
Микроальбуминурия	<20 мг/л	тест-полоски Micral-Test (Roshe D, Германия)	
Экскреции кальция	2,5-7,5 ммоль/сут	Synchron CX9 (Beckman)	
Экскреция фосфатов	400-1300 мг/сут		
Остеокальцин (ОК)	15,0-46,0 нг/мл	метод ELISA (ИФА) (Cobas 6000 Module e601, Roche, Швейцария)	
С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТХ)	0,0-0,6 нг/мл		
Паратгормон (ПТГ)	15-65 пг/мл		
25(ОН)холекальциферол (вит. Д)	15-80 нмоль/л	метод иммунохемилюминесценции	Liason
ИФР-1	64-252 нг/мл		Immulite2000, Siemens

### **Инструментальные методы.**

**1.** *Диагностика поздних осложнений у женщин с СД2.* Исследовалась вибрационная (камертон 128 Гц), тактильная (монофиламент 5г), температурная (Тир-Терм) и болевая чувствительность. Проводилась прямая офтальмоскопия (мидриация раствором Тропикамида 1%, офтальмоскоп Heine ВЕТА 200 S (Германия), фундус-камера Opton FF5, Германия).

**2.** *Рентгенологические методы.* Для диагностики перелома использовался метод рентгенографии (DR 154, RORIX, Германия). Исследование проводилось в рентгенологическом отделении травматологического комплекса городской больницы №67 г. Москвы (зав. отделением – Пурис Р.В.). Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (остеоденситометрия) проведена 86 женщинам (Lunar iDXA, GE Medical Systems, США) в отделении лучевой диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии 2УКБ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ (зав. отделением – к.м.н. Соколина И.А.).

**Статистический анализ** данных проводился при помощи пакета STATISTICA



(StatSoft, version 8.0, USA) и SPSS. При сравнении групп для количественных данных применялся тест Крускала-Уоллеса и U-критерий Манна-Уитни (попарное сравнение); для порядковых качественных – критерий Вилкоксона; для относительных – двусторонний тест Фишера. Оценка корреляционных взаимосвязей проводилась по методу Спирмена. Риски переломов вычислены по таблице сопряженности 2x2, 95% доверительный интервал (ДИ) – по методу Katz (95%ДИ для отношения шансов – методом Woolf). Для выявления факторов риска в когортном исследовании проведен одномерный дисперсионный анализ. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде Me [25; 75] (Me – медиана; верхний и нижний квартили) или  $M \pm SD$  (где M – средняя арифметическая, SD – среднеквадратическое отклонение). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для преодоления проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Частота развития переломов у пациентов с сахарным диабетом в популяции

#### 1.1. Риск переломов у лиц с СД по сравнению с выборкой без СД.

Для расчета частоты переломов у лиц с СД использовались данные архива травматологического пункта района Хамовники г.Москвы за 2 года и данные Государственного регистра больных СД (ГРСД) района Хамовники.

Частота развития переломов всех локализаций составила 1174,4/100тыс. в год или 11,7‰, а среди населения в возрасте  $\geq 50$  лет – 2121,2/100тыс. в год или 21,2‰ (в том числе 22‰ в популяции без СД и 12‰ при СД),

*По нашим данным, частота переломов всех локализаций при СД у женщин  $\geq 50$  лет была значительно ниже, чем в выборке без СД (1337,7/100тыс. против 2620/100тыс.,  $OR_{СД}=0,43$  [0,3-0,6]), тогда как частота этих переломов у мужчин при СД и без СД существенно не различалась.*

**Таблица 3.** Риск переломов при СД (ОШ, сравнение с Роттердамским исследованием)

	Мужчины (ОШ [95%ДИ*], nсд)	Женщины (ОШ [95%ДИ], nсд)
Шанс развития переломов всех локализаций при СД обоих типов (возраст $\geq 50$ лет)	0,97 [0,58-1,62] n=567	0,41 [0,29-0,60] n=1414
Шанс развития внепозвоночных переломов при СД2 (возраст $\geq 50$ лет)	0,91 [0,53-1,57] n=542	0,40 [0,28-0,58] n=1381
<i>Роттердамское исследование</i> – шанс развития внепозвоночных переломов при СД2 (возраст $\geq 55$ лет; ОШ с поправкой на возраст и ИМТ)	0,96 [0,60-1,52] n=243	0,63 [0,44-0,90] n=335

Наиболее близкими к нашим являются опубликованные van Daele PLA. с соавт. (1995г.) результаты Роттердамского исследования (ретроспективная оценка 5-летнего отношения шансов (ОШ) переломов при СД2, таблица 3). Однако, при наблюдении в течение 6,8 лет [de Liefde II et al.,2005], ОР переломов для женщин увеличился до 1,3 [0,9-1,8], для мужчин до 1,6 [0,9-2,9].

Переломы бедра (оба пола) среди лиц  $\geq 50$  лет развивались с частотой 208,4/100тыс. в год (2,1‰), а дистального отдела предплечья – 628,6/100тыс в год (6,3‰; в том числе у мужчин 243,4/100тыс., у женщин – 860,6/100тыс.; м:ж=1:3,5).

**Общее число переломов проксимального отдела бедра при СД также было меньше, чем в выборке без СД** (без СД – 212,5/100тыс. VS 151,4/100тыс. при СД). У женщин с СД частота переломов бедра составила 212,2/100тыс. или 2,12‰ в год (1,5‰ в год для обоих полов) против 279,4/100тыс. (2,8‰) у женщин без СД. **Распространенность переломов бедра в выборке женщин без СД значительно превосходит данные зарубежных исследований**, в то время как для СД показатели сопоставимы. Это может свидетельствовать о большей распространенности остеопороза среди женщин без СД старшей возрастной группы в российской популяции по сравнению с США, обусловленной различными генетическими, пищевыми и поведенческими особенностями, в то время как в группе СД механизмы повышения хрупкости кости являются более универсальными и связаны с сопутствующими диабету изменениями костного обмена.

**Нами не было выявлено повышения РП отдельных локализаций при СД.** Более того, наблюдалось некоторое снижение общего риска переломов за счет плечевой кости и голени (таблица 4). Полученный результат может объясняться как высокой распространенностью недиагностированных (и не внесенных в ГРСД) случаев СД2, что является общей систематической ошибкой для популяционных исследований, так и более малоподвижным образом жизни женщин с СД среди старших возрастных групп, приводящим к снижению риска падений.

**Таблица 4.** Частота и относительный риск переломов среди населения  $\geq 50$  лет (кол-во переломов, ‰, ОР и 95%ДИ)

Локализация перелома	СД (n=1981)	Лица без СД (n=27531)	ОР <sub>СД</sub> (95% ДИ)
<i>Плечо</i>	4 (1‰/год)	153 (2,8‰/год)	0,4 (0,13-0,97)
<i>Предплечье</i>	17 (4,3‰/год)	354 (6,4‰/год)	0,7 (0,41-1,09)
<i>Бедро</i>	6 (1,5‰/год)	117 (2,1‰/год)	0,7 (0,31-1,61)
<i>Голень</i>	3 (0,8‰/год)	154 (2,8‰/год)	0,3 (0,09-0,90)
<i>Множественные переломы</i>	6 (1,5‰/год)	15 (0,3‰/год)	<b>5,0 (1,94-12,89)</b>
<i>ВСЕГО</i>	47 (11,9‰/год)	1184 (21,5‰/год)	0,6 (0,45-0,80)

**Отмечено существенное повышение риска множественных переломов (ОР**

5,0 [1,94-12,89]), что может свидетельствовать о ухудшении качества кости у части больных СД и повышении риска травмы при падении.

## **1.2. Факторы риска развития переломов у больных СД.**

Анализ данных о частоте переломов у пациентов ГРСД за 3 года (2005-2007гг) позволил выделить факторы риска переломов внутри выборки с СД. *Риск развития переломов достоверно выше у пациентов с СД1 по сравнению с СД2* (OR=1,67 [1,22-3,4]).

При этом у больных СД1 чаще развивались переломы костей стопы и кисти ( $p=0,028$ ), что может объясняться развитием локального остеопороза костей стопы на фоне усиления кровотока при автономной нейропатии и медиакальцинозе артерий нижних конечностей, чаще наблюдаемым при СД1. Повышение частоты переломов кисти, по-видимому, связано с более молодым возрастом больных СД1 (чаще всего переломы кисти развивались у мужчин до 44 лет).

В нашем исследовании при СД не наблюдалось повышения частоты и РП всех локализаций у женщин по сравнению с мужчинами. Увеличение риска параллельно с возрастом, длительностью СД и постменопаузы у всех пациентов с СД2 также было недостоверным.

Эти факты могут свидетельствовать о наличии универсальных механизмов повышения РП при СД, связанных с особенностями течения диабета (компенсация, поздние осложнения), и в меньшей степени, чем в популяции без СД, зависящих от пола и возраста.

Отмечено недостоверное повышение риска у больных СД2 с нормальной массой тела по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением (OR 1,54 [0,82-2,87]). Можно предположить, что снижение РП при повышении МПКТ на фоне роста ИМТ, частично нивелируется более выраженной нагрузкой на кость при падении лиц с ожирением. Еще одним возможным механизмом снижения РП при ожирении и СД2 является уменьшение физической активности, что, при прочих равных, снижает риск падений.

Было выявлено недостоверное увеличение РП в группах с высоким уровнем HbA1c (>8%) и ГПН (>8 ммоль/л, OR 1,7 [0,6-4,9]), эта связь может быть частично обусловлена наличием поздних осложнений СД.

*Наличие поздних осложнений диабета являлось основным фактором риска переломов при СД2 в нашем исследовании.* РП был достоверно повышен при наличии ретинопатии, нефропатии и макроангиопатии. Повышение РП при нейропатии было недостоверным, что может быть частично объяснено тем, что в эту группу

были отнесены пациенты как с периферической, так и с автономной нейропатией (по данным ГРСД). Выявленные закономерности объясняются изменениями в системе гомеостаза кальция, сопутствующими поздним осложнениям СД, а также увеличением риска падений.

Достоверное увеличение РП наблюдалось только в подгруппе без сахароснижающей терапии, выявлена тенденция к снижению РП на фоне приема ПССП (секретагогов и бигуанидов). После исключения из подгруппы ИТ пациентов с СД1, на фоне ИТ сохранилась лишь недостоверная тенденция к повышению РП (ОР 1,26 [0,7-2,25]), несмотря на максимальные длительность СД и уровень НвА1с. Поскольку в подгруппах ИТ и без терапии распространенность поздних осложнений СД была максимальной, можно предположить, что именно этот факт играл основную роль в повышении РП.

Влияние факторов образа жизни на РП было изучено на небольшой выборке пациентов с СД2 (n=149). *РП был повышен у курящих в настоящее время (ОР=3,1 [1,08-8,88]), и при высоком уровне потребления кофе (>7 чашек в неделю vs <1 чашки/неделю: ОР=10,93 [1,18-101,13]).*

**Таблица 5.** Риск переломов у пациентов с СД

Признак	ОР	95% ДИ (метод Katz)	Признак	ОР	95% ДИ (метод Katz)
<b>Вся выборка (n=2128)</b>			<b>Пациенты с СД 2 типа (n=1995)</b>		
СД1 (n=133) VS СД2 (n=1995)	<b>1,67</b>	1,22–3,40	ИМТ ≤25кг/м <sup>2</sup> (n=222)	1,54	0,82–2,87
<b>Интервьюированные пациенты с СД2 (n=149)</b>			Без терапии (n=37)	<b>4,05</b>	1,86–8,82
Потребление кофе >7ч/н VS <1ч/нед	<b>10,4</b>	1,18–101,1	Бигуаниды (n=117)	0,18	0,025–1,29
Курение в настоящем (n=17)	<b>3,1</b>	1,08–8,88	Секретагоги (n=961)	0,82	0,49–1,38
Курение в анамнезе (n=51)	1,44	0,52–3,96	Инсулинотерапия (n=270)	1,26	0,70–2,25
<b>Интервьюированные женщины с СД2 (n=107)</b>			Ретинопатия (n=297)	<b>2,09</b>	1,14–3,83
Лактация 1-5 месяцев (n=21)	<b>3,06</b>	1,02–9,16	Нефропатия (n=204)	<b>2,08</b>	1,13–3,85
Лактация 6-11 месяцев (n=21)	0,33	0,04–2,47	Нейропатия (n=375)	1,77	0,96–3,25
Лактация ≥12 месяцев (n=30)	0,54	0,12–2,40	Макроангиопатия (n=732)	<b>2,02</b>	1,78–2,30
			НвА1с менее 7% (n=132)	0,60	0,21–1,67
			НвА1с 8,1-9% (n=29)	2,87	0,96–8,60

## 2. Костный обмен у женщин в постменопаузе с СД2 и переломом

### 2.1. Характеристики исследуемых групп.

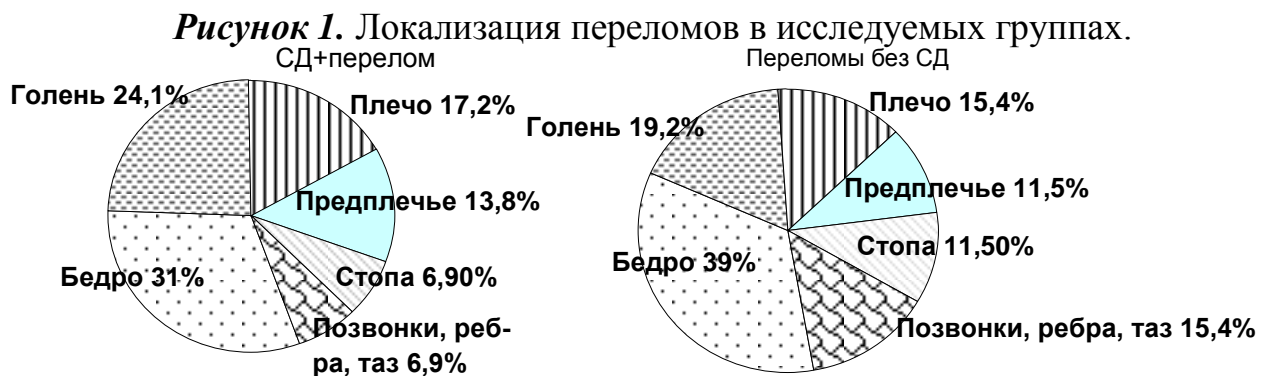
В когортное исследование было включено 118 женщин в пери- и постменопаузе, разделенных на 4 группы – группа с СД и переломом (n=29), с СД без перелома (n=33), с переломом без СД (n=26) и группа «здорового» контроля – без СД и без перелома (n=30). Медиана возраста составила 64 года (от 41 до 85 лет).

Группы были сопоставимы по возрасту, длительности постменопаузы, и большинству других анамнестических параметров и факторов образа жизни. В

группе СД без переломов ИМТ был достоверно выше, чем в группе «здорового» контроля. При СД значительно чаще по сравнению с контролем имели место сосудистые катастрофы в анамнезе, в группе СД+переломы чаще выявлялась АГ ( $p=0,03$ ). Группы с СД/без СД были сопоставимы по локализациям переломов (рис.1).

Группы с СД (СД+перелом и СД без перелома) были сопоставимы по длительности диабета, параметрам компенсации (ГПН и НВА1с) и частоте основных поздних осложнений СД. В группе СД без переломов было меньше больных без сахароснижающей терапии (12 vs 3), и больше – на инсулинотерапии (18 vs 9). Никто из пациенток не принимал тиазолидиндионы.

По результатам корреляционного анализа, физически более активные женщины с СД получали больше кальция с пищей и у них чаще развивались переломы. Это подтверждает тезис о том, что снижение РП у женщин  $\geq 50$  лет с СД обусловлено их малоподвижным образом жизни. Также наблюдались взаимосвязи, свидетельствующие об изменении рациона у женщин старшей возрастной группы (снижение потребления мяса, кальция, кофе и алкоголя).



## 2.2. Фосфорно-кальциевый обмен и ремоделирование кости.

*У женщин с СД2 отмечалось относительное повышение уровня  $Ca_{общ.}$  и  $Ca^{2+}$  в сыворотке крови на фоне снижения кальциурии (недостоверно) и повышения фосфатурии (рисунок 2).*

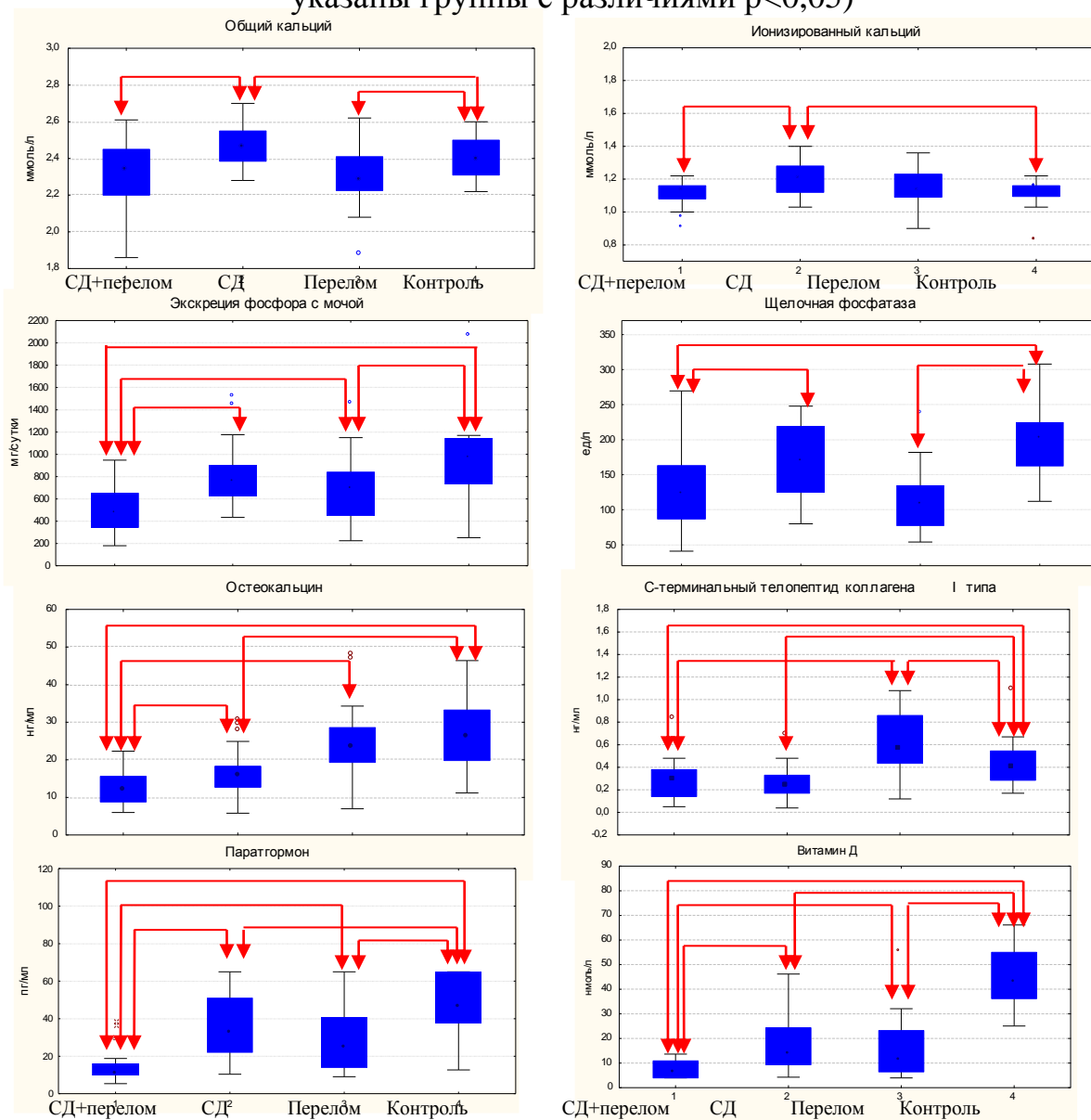
Только в группе без СД экскреция кальция отражала степень костной резорбции (корреляция с СТХ:  $r=0,324$ ).

*Уровень показателей фосфорного обмена, по-видимому, зеркально отражал интенсивность резорбции кости – в ситуациях, характеризующихся ее усилением (при увеличении длительности постменопаузы, возраста, а также при переломах) наблюдалось снижение  $R_{неорг.}$  и фосфатурии. В группах СД по мере увеличения продолжительности заболевания отмечался рост фосфатурии и  $R_{неорг.}$  (параллельно с повышением кальциемии и МПКТ). При этом отмечены обратные*

корреляции фосфатурии с уровнем ПТГ и ЩФ.

*При СД наблюдалось снижение ОК, СТХ, ПТГ и вит.Д* (рисунок 2). Выявлены прямые взаимосвязи маркеров костеобразования (ОК и ЩФ) с ПТГ, вит.Д, СТХ и друг с другом, и обратная корреляция ОК и МПКТ. Все это свидетельствует о том, что *повышение МПКТ при СД ассоциировано с замедлением всех процессов костного обмена*, а также свидетельствует о том, что в отсутствии заболеваний желчевыводящих путей ЩФ при СД является достаточно чувствительным маркером ремоделирования.

**Рисунок 2.** Уровень биохимических и гормональных показателей (стрелками указаны группы с различиями  $p < 0,05$ )



Прогрессивное уменьшение СТХ при СД наблюдалось по мере увеличения длительности заболевания, повышения НВА1с и при наличии поздних осложнений диабета (нейропатии и микроангиопатии). Повышение СТХ отмечалось у всех пожилых женщин с переломами бедра, однако при СД не зависело от дли-

тельности постменопаузы.

Таким образом, *влияние СД и пожилого возраста на уровень СТХ было разнонаправленным, но при более низких значениях СТХ МПКТ был достоверно выше*, что позволило нам использовать уровень СТХ при формировании группы высокого риска развития перелома при СД2.

*При относительном повышении кальция крови наблюдалось уменьшение выработки ПТГ* (это снижение полностью не объясняется гиперкальциемией) *и замедление ремоделирования с формированием «ленивой» кости*. Помимо ПТГ, непосредственное влияние на костный обмен оказывает гипергликемия (связь ГПН и НвА1с с ОК и СТХ), приводя к снижению его интенсивности. Замедление ремоделирования является фактором, определяющим РП у женщин с СД в постменопаузе даже при повышенной МПКТ.

При СД концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  прямо коррелировала с уровнем вит.Д. Однако наблюдаемая кальциемия при СД не может объясняться влиянием вит.Д, поскольку при СД уровень кальция значительно выше, чем у женщин без СД, а уровень вит.Д – значительно ниже.

В обеих группах с переломами уровень  $\text{Ca}_{\text{общ.}}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , ЩФ, вит.Д и ПТГ был ниже, чем в соответствующих группах без переломов и прямо коррелировал с МПКТ. При этом в группе СД+перелом отмечалось дополнительное снижение ОК при неизменном уровне СТХ, а при переломах без СД – значительное повышение СТХ на фоне недостоверного снижения уровня ОК.

*Таким образом, при переломе наблюдается отрицательный баланс ремоделирования, сильнее выраженный у женщин без СД в связи с низкой реактивностью костного обмена при СД2.*

### **2.3. ИФР-1 у женщин после менопаузы с СД2 и переломом.**

В работах последних лет выявлялись прямые зависимости уровня ИФР-1 и МПКТ при СД1, в то время как в отношении СД2, а также механизмов взаимосвязи ИФР-1 с гипергликемией, поздними осложнениями СД и РП, данные были противоречивы [Cappola A.R. et al., 2010; Garay-Sevilla M.E. et al., 2000; Jehle P.M. et al., 1998; Kemink S.A. et al., 2000]. Это послужило предпосылкой для проведения данной части исследования.

Был определен уровень ИФР-1 у 70 женщин (17 из группы СД+перелом, 21 – перелом без СД, 17 – СД без перелома и 15 – «здоровый» контроль).

Наблюдались прямые корреляции ИФР-1 с уровнем  $\text{P}_{\text{неорг.}}$  ( $r=0,252$ ), экскреции фосфатов ( $r=0,327$ ), у женщин без СД – обратная корреляция ИФР-1 и ПТГ ( $r=-$

0,5), что может отражать увеличение секреции провоспалительных цитокинов (одним из которых является ИФР-1) на фоне тенденции к ухудшению функции почек (отражающейся в повышении  $P_{\text{неорг.}}$ ). При СД отмечено **достоверное снижение ИФР-1 при повышении  $HbA1c >9\%$  (по сравнению с  $HbA1c 7-7,9\%$ )**,

Не было обнаружено корреляций ИФР-1 с МПКТ, СКФ и протеинурией у женщин с СД2. Однако, среди женщин с длительностью постменопаузы  $>5$  лет и с  $ИМТ < 40 \text{ кг/м}^2$  выявлена **обратная зависимость между ИФР-1 и 10-летним расчетным РП шейки бедра (независимо от МПКТ,  $r = -0,351$ )**, механизмы этой связи еще предстоит изучить.

Таким образом, **при СД2 вклад ИФР-1 в регуляцию костного обмена, по-видимому, перекрывается воздействием других факторов** (гипергликемия, ПТГ, вит.Д).

#### 2.4. Минеральная плотность костной ткани при СД2 и переломе.

Рентгеновская остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости была проведена 86 женщинам (14 из группы СД+перелом, 11 – перелом без СД, 32 – СД, 29 – «здоровый» контроль). **Отмечена тенденция к повышению МПКТ при СД (достоверно для бедра сумм.), частота остеопороза и остеопении при СД была в 2 раза меньше, чем у женщин без СД** (таблица 6).

Наблюдалась прямая корреляция МПКТ позвоночника и бедра с ИМТ и степенью прибавки веса в течение жизни, а также со снижением СТХ и повышением фосфатурии.

Корреляции МПКТ, наблюдаемые при СД, свидетельствуют об **одновременном с поражением органов-мишеней замедлении костного обмена, что является характерным изменением при СД и, видимо, причиной повышения МПКТ**.

**Таблица 23.** Распространенность остеопороза и остеопении (кол-во случаев)

Отдел скелета	СД+перелом n= 14	$p^{1*}$	Перелом n= 11	$p^{2*}$	СД n= 32	$p^{3*}$	Контроль n=29	$p^{4*}$
L1-L4 остеопения	6 (42,8%)	0,18	4 (36,4%)	0,53	12 (37,5%)	0,49	7 (24,1%)	0,20
L1-L4 остеопороз	2 (14,3%)	0,65	5 (45,4%)	0,10	0	0,09	4 (13,8%)	<b>0,04</b>
Шейка бедра, остеопения	10 (71,4%)	0,13	9 (81,8%)	0,45	10 (31,2%)	<b>0,01</b>	14 (48,3%)	0,18
Шейка бедра, остеопороз	1 (7,1%)	0,32	0	0,56	3 (9,4%)	0,64	0	0,14
Б. вертел, остеопения	4 (28,6%)	0,61	6 (54,5)	0,18	4 (12,5%)	0,18	8 (27,6%)	0,12
Б. вертел, остеопороз	1 (7,1%)	0,32	2 (18,2%)	0,41	1 (3,1%)	0,52	0	0,52
Бедро сумм., остеопения	6 (42,8%)	0,18	6 (54,5%)	0,43	4 (12,5%)	<b>0,03</b>	7 (24,1%)	0,2
Бедро сумм., остеопороз	0	-	2 (18,2%)	0,18	0	-	0	-

$p^1$  – сравнение СД+перелом и контроль,  $p^2$  – СД+перелом и перелом,  $p^3$  – СД+перелом и СД,  $p^4$  – СД и контроль



Не обнаружено связи снижения МПКТ с длительностью и параметрами компенсации углеводного обмена при СД.

***МПКТ во всех исследованных отделах была значительно ниже в обеих группах с переломами*** по сравнению с соответствующими группами без переломов. Это позволяет предположить, что ***проведение денситометрического исследования так же информативно для формирования групп высокого риска переломов всех локализаций среди женщин с СД2, как и в остальной популяции. Однако, при СД2 РП возрастает при бóльших значениях МПКТ, то есть при одинаковом МПКТ РП выше у женщин с СД2.***

### **2.5. Психоэмоциональный статус женщин с СД2 и переломом.**

Предпосылкой для проведения этой части исследования послужили публикации о повышении РП и снижении МПКТ при депрессиях [Disgby S., 2006; Mezuk B. et al., 2008; Mussolino M.E., 2005; Whooley M.A. et al., 1999].

***В нашем исследовании при СД2 чаще, чем без СД, выявлялись депрессивные состояния. Качество жизни, согласно опроснику ВОЗ, при СД ухудшалось пропорционально увеличению длительности заболевания.***

Увеличения частоты депрессивных состояний у женщин с СД на фоне перелома не выявлено. В этой группе депрессии чаще наблюдались при более низком НВА1с, что объясняется стрессом при постановке диагноза впервые выявленного СД женщинам, госпитализированным по поводу перелома.

В нашей работе ***обратные зависимости МПКТ с баллами по шкалам депрессии (CES-D и Цунга) отмечены только у женщин без СД.*** При депрессии (по шкале Бека) переломы бедра выявлялись недостоверно чаще ( $p=0,124$ ), но обнаруживалась корреляция наличия перелома бедра с общим баллом по шкалам депрессии ( $r=0,466-0,513$ ). Дизайн исследования, однако, не позволяет делать вывод о том, что наличие депрессии являлось фактором РП бедра. Возможно, что депрессия являлась следствием перелома.

Таким образом, женщинам с СД2 чаще необходима психологическая помощь, что связано с наличием основного хронического заболевания, однако ***дополнительной коррекции психоэмоционального статуса при развитии перелома не требуется.***

### **2.6. Предикторы развития перелома у женщин в постменопаузе с СД2 и тактика ведения больных с переломами.**

Для выявления независимых факторов риска переломов в нашей выборке был проведен одномерный дисперсионный анализ, который показал, что у женщин

без гиперпаратиреоза с СД2 в постменопаузе РП был повышен: при низком уровне  $\text{Ca}^{2+}$ , ЩФ, экскреции фосфора, вит.Д и ОК, и при снижении МПКТ.

Таким образом, механизмы повышения РП при СД2 заключаются в снижении интенсивности ремоделирования кости и, в первую очередь, костеобразования при малом влиянии СД на показатели кальциево-фосфорного обмена и МПКТ. То есть, в определенной мере *модификация костного обмена при СД может являться протекторным*, в отношении РП, *фактором*. На основании данных работы составлен алгоритм формирования *группы высокого РП у женщин с СД2* (см. приложения), которую *составляют больные с поздними осложнениями, у которых слабо выражено влияние СД на ремоделирование и наблюдается выраженный дефицит костеобразования*.

При СД наблюдалась обратная зависимость уровня ГПН и 10-летнего расчетного ([www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm)) риска остеопоротических переломов любой локализации ( $r=-0,375$ ) и бедра ( $r=-0,404$ ). Причиной этого может быть повышение частоты гипогликемических состояний при более низких показателях гликемии, что увеличивает риск падений.

Тактика ведения перелома определялась лечащим врачом-травматологом ГКБ№67, в лечении больных СД непосредственное участие принимал эндокринолог.

Подход к выбору метода лечения больных не зависел от наличия или отсутствия СД. В группу функциональных методов лечения переломов (14,5% – 8/55 больных), преследующих цель ранней активизации больного без хирургического вмешательства, мы условно объединили собственно функциональный метод (ЛФК) и использование коротких лонгетных повязок, не мешающих активизации. Применение этой группы методов было предпочтительным для наших больных, однако не всегда возможным. Также использовались иммобилизационный метод (27,3% – 15/55), связанный с длительным постельным режимом или фиксацией массивными гипсовыми повязками, и оперативное лечение (малоинвазивные технологии остеосинтеза: 58,2% – 32/55), позволяющее добиться стабильного остеосинтеза и ранней активизации пациентов. Частота применения различных методов в группе больных с СД и без него были примерно одинаковыми.

На основании зарубежных и отечественных рекомендаций нами были составлены алгоритмы ведения больных при различной тактике лечения переломов для врачей-травматологов и анестезиологов-реаниматологов, благодаря которым удалось приблизить уровень гликемии к нормальным показателям, в результате

чего частота осложнений послеоперационного периода и осложнений иммобилизационного лечения, сроки лечения и активизации больных, койко-день при оперативной тактике, а также результаты лечения в основной и контрольной группах достоверно не различались.

Консервативное лечение в стационаре у пациентов с СД было более продолжительным, чем в группе сравнения, что было связано с осложнениями, обусловленными нейро- и ангиопатией.

## ВЫВОДЫ

1. Частота переломов всех локализаций у больных СД 1 и 2 типов в возрасте 50 лет и старше в районе Хамовники ЦАО г. Москвы составила 1,2% (в том числе переломов бедра 0,15%). В популяции  $\geq 50$  лет без СД распространенность всех переломов равнялась 2,2% (переломов бедра – 0,21%). Общий риск развития перелома у мужчин с СД сопоставим с общим риском в популяции, в то время как у женщин с СД РП достоверно снижен.

2. Риск развития перелома достоверно выше у больных СД1 (по сравнению с СД2), а также у больных СД2 с поздними сосудистыми осложнениями (ретинопатия, нефропатия, макроангиопатия), курящих и употребляющих более 1 чашки кофе в день. При СД2 выявлена тенденция к повышению РП у больных с выраженной декомпенсацией (HbA<sub>1c</sub> >8%, ГПН >8 ммоль/л) и нормальным весом, получающих ИТ; и к снижению РП при приеме ПСМ и бигуанидов.

3. При СД2 достоверно повышен риск множественных переломов (переломов одной или нескольких локализаций, развившихся у одного и того же пациента за период наблюдения).

4. Частота послеоперационных осложнений и осложнений иммобилизационного лечения при использовании системы контроля и коррекции гликемии не зависела от наличия/отсутствия СД. Отмечается увеличение сроков госпитализации при консервативном ведении переломов у женщин с СД2, по сравнению с пациентками без нарушений углеводного обмена.

5. У женщин в постменопаузе с СД2 наблюдается относительное повышение МПКТ позвоночника и бедра и снижение частоты остеопороза и остеопении по сравнению с женщинами без СД. При этом у женщин без гиперпаратиреоза с СД2 на фоне относительного повышения  $Ca_{\text{общ}}$  и  $Ca^{2+}$  в крови наблюдается снижение уровня ПТГ, вит. Д, и всех маркеров ремоделирования (ЩФ, СТХ, ОК), что свидетельствует о формировании «ленивой» кости. Данные изменения развиваются параллельно с поздними осложнениями СД. У женщин с СД2 и перело-

мом наблюдается относительное снижение МПКТ при отрицательном балансе ремоделирования (выраженное замедления костеобразования, уменьшение концентрации ПТГ, вит.Д и кальция сыворотки, при уровне маркеров резорбции, сопоставимым с женщинами с СД2 без переломов).

6. Предикторами развития переломов у женщин с СД2 в постменопаузе (при отсутствии гиперпаратиреоза) являются: сниженные или низконормальные значения ионизированного кальция, щелочной фосфатазы, витамина Д, остеокальцина и экскреции фосфора с мочой, а также снижение МПКТ по Т-критерию в области L1-L4 и бедра (сумм.).

7. У женщин с СД2 в постменопаузе чаще выявляются депрессивные состояния, чем у пациенток без СД. Наличие перелома не усугубляет психоэмоциональное состояние.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Целесообразно включение в программу обучения больных СД раздела, посвященного профилактике падений и снижению риска переломов.

2. При наличии у женщины с СД2 после менопаузы любых отрицательных значений Т-критерия МПКТ бедра, или снижения МПКТ позвоночника до уровня остеопении, показано проведение обследования для выявления нарушений в системе, регулирующей ремоделирование (фосфорно-кальциевый обмен, маркеры ремоделирования, ПТГ, витамин Д).

3. В группу повышенного риска переломов входят те женщины с СД2, у которых, на фоне развития поздних осложнений, выявляется снижение 25-гидроксиколекальциферола, низконормальный или сниженный уровень кальция крови и высоконормальный или повышенный уровень СТХ.

4. При невозможности использования функциональных методов лечения переломов, в отсутствие других противопоказаний, у лиц с СД2 предпочтение следует отдавать применению малоинвазивных хирургических технологий.

5. Женщинам с СД2 в постменопаузе следует восполнять дефицит витамина Д. Учитывая специфические изменения ремоделирования кости, данная категория больных может получить преимущество от терапии, стимулирующей костеобразование.

6. Необходимо обследование всех женщин старшей возрастной группы с СД2, направленное на выявление депрессии с последующим назначением лечения. При развитии перелома дополнительной коррекции тимолептической терапии не требуется.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гусова А.А.**, Павлова М. Г., Алексеенко А. А., Мельниченко Г. А. Частота развития переломов различной локализации у пациентов с сахарным диабетом. // V Всероссийский конгресс эндокринологов. Москва 30 октября – 2 ноября 2006, с. 461.
2. **A.Gusova**, M. Pavlova, A. Alekseenko, G. Melnitchenko, L. Silin, N. Zaytseva & V. Pronin. Fracture risk in diabetic patients. //ECE Budapest 28 April-02 May 2007. 14/P404.
3. **А. Гусова**, М. Павлова, Г. Кавалерский, Л. Силин, Н. Зайцева. Ведение пациентов с сахарным диабетом в периоперационном периоде. // Врач. 2007, 8:13-16.
4. **А.А. Гусова**, М.Г. Павлова, Г.А. Мельниченко Г.М. Кавалерский, Л.Л. Силин, Н.В. Зайцева. Риск переломов у больных сахарным диабетом. // Клиницист. 2007, 4:11-17.
5. М.Г. Павлова, Н. В. Лаврищева, **А.А. Гусова**, М.Г. Шипотько. Диабетическая остеоартропатия: клиника, диагностика и лечение. // Клиницист. 2007, 6:26-32.
6. **Гусова А.А.**, Павлова М.Г., Алексеенко А.А., Мельниченко Г.А., Силин Л.Л., Кавалерский Г.М., Сунцов Ю.И., Зайцева Н.В. Риск развития переломов у пациентов с сахарным диабетом. // Четвертый Всероссийский диабетологический конгресс. Москва 19-22 мая 2008, с. 331.
7. **Гусова А.А.**, Павлова М.Г., Мельниченко Г.А., Зайцева Н.В., Силин Л.Л., Кавалерский Г.М. Минеральная плотность костной ткани и частота переломов у женщин старшей возрастной группы с сахарным диабетом 2 типа. // Пятый Всероссийский диабетологический конгресс. Москва 23-26 мая 2010.
8. **Гусова А.А.**, Павлова М.Г., Мельниченко Г.А., Кавалерский Г.М., Силин Л.Л. Изменения минеральной плотности костной ткани при сахарном диабете. // Клиницист. 2010, 1:9-15.
9. **А.А. Gusova**, M.G Pavlova, G.A Melnichenko, G.M. Kavalersky, L.L. Silin, N.V. Zaitseva. Calcium homeostasis in diabetic postmenopausal women with bone fracture. //ECE2011 Rotterdam 30 April-04 May 2011/P510.
10. **А.А. Gusova**, M.G Pavlova, G.A Melnichenko, G.M. Kavalersky, L.L. Silin, N.V. Zaitseva. Diabetes mellitus and the incidence of fracture. //ECE2011 Rotterdam 30 April-04 May 2011/P528.
11. **А.А. Gusova**, M.G Pavlova, G.A Melnichenko, G.M. Kavalersky, L.L. Silin, Yu.I. Sountsov. Diabetes mellitus and risk of fracture. //ECE2011 Rotterdam 30 April-04 May 2011/P705.
12. **А.А. Gusova**, M.G. Pavlova, G.A. Melnichenko, G.M. Kavalersky, L.L. Silin. Fracture rate in elder Russian diabetic women.//World Diabetes Congress Dubai

13. Гусова А.А., Павлова М.Г., Кавалерский Г.М., Силин Л.Л. Коррекция гликемии у больных сахарным диабетом на фоне острой травмы. // Доктор.Ру. 2011, 9(68)ч.2:52-62.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Вит.Д – 25-гидроксиколекальциферол  
ГПН – гликемия натощак  
ГРСД – государственный регистр больных сахарным диабетом  
ИМТ – индекс массы тела  
ИТ – инсулинотерапия  
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1  
Кр – креатинин  
МПКТ – минеральная плотность костной ткани  
ОК – остеокальцин  
ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов  
ПСМ – препараты сульфонилмочевины  
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты  
ПТГ – паратиреоидный гормон  
РП – риск переломов  
СД – сахарный диабет  
ЦАО – центральный административный округ  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
СТХ – С-концевой телопептид коллагена I типа  
HbA1c – гликозилированный гемоглобин

### ПРИЛОЖЕНИЕ

Алгоритм выделения группы риска развития перелома среди женщин без гиперпаратиреоза с СД2 в постменопаузе

