

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ
САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

Специальность: 3216.01 – Эндокринология

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Сафарова Саин Саттар кызы**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора наук по медицине

Баку – 2021

Диссертационная работа выполнена на кафедре внутренних болезней II Азербайджанского Медицинского Университета

Научный консультант: заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
Маммедгасанов Рафик Муса оглы

**Официальные
оппоненты:**

доктор медицинских наук
Мирзаде Валех Агасеф оглу

доктор медицинских наук, профессор
Волеводз Наталья Никитична

доктор медицинских наук, профессор
Панова Татьяна Николаевна

доктор медицинских наук, профессор
Курашвили Рамаз Борисович

Диссертационный совет ВЕД 2.27/2 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Председатель

диссертационного совета: доктор медицинских наук, профессор
_____ **Курбанов Ягуб Зияддин оглу**

Ученый секретарь

диссертационного совета: доктор медицинских наук, профессор
_____ **Гасанов Сафихан Шамиль оглу**

Председатель

научного семинара: доктор медицинских наук, профессор
_____ **Алиева Тамфира Тамерлан кызы**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень разработанности

Высокая встречаемость сахарного диабета (СД) и связанных с ним тяжёлых необратимых осложнений, придает данному заболеванию глобальное медико-социальное значение и определяет пристальную заинтересованность исследователей к детальному анализу данной патологии.

Сахарный диабет со всеми его осложнениями, ложится тяжелым экономическим бременем как на самих больных и их семей, так и на систему здравоохранения и национальную экономику. В докладе Международной Диабетической Федерации (IDF) подчеркнуто, что в результате увеличения числа больных сахарным диабетом, *«в 2019 году глобальные расходы на здравоохранение по борьбе с диабетом достигнут 760 миллиардов долларов США, что на 4,5% больше, чем в 2017 году»* (IDF Diabetes Atlas, 9 th ed.).¹

По оценкам IDF, *«в настоящее время сахарным диабетом страдают более 425 миллионов человек, треть из которых составляют люди старше 65 лет. По прогнозам, число больных диабетом может вырасти до 629 миллионов к 2045 году, хотя, безусловно, заболеваемость начала снижаться в некоторых странах с высоким уровнем доходов. В то же время еще 352 миллиона человек с нарушенной толерантностью к глюкозе подвергаются высокому риску развития диабета»* (IDF Diabetes Atlas, 8th ed.).²

Среди ряда глубоко изученных осложнений СД особое место в клинической практике занимают нарушения ремоделирования костной ткани, способствующие развитию диабетической остеопатии (ДО). Социальное значение данного осложнения определяется его последствиями – *«низкоэнергетическими переломами позвонков и костей аппендикулярного скелета, характеризующимися высоким уровнем инвалидизации и смертности»*³, и выводящими проблему диабетической остеопатии за

¹ IDF Diabetes Atlas, 9 th ed. Brussels, International Diabetes Federation; 2019. 176 p.

² IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels, International Diabetes Federation; 2017. 150 p.

³ McCabe, L., Zhang, J., Raetz, S. Understanding the skeletal pathology of type 1 and 2 diabetes mellitus // Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression, – 2011. 21 (2), – p. 187-206.

рамки узкой специальности, делая ее предметом широких научных исследований.

По оценкам ВОЗ ежегодно в мире происходит “более 8,9 миллионов остеопоротических переломов, примерно каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте старше 50 лет сталкиваются с низкотравматическим переломом”.⁴ “Частота переломов шейки бедренной кости у лиц с СД типа 1 в семь раз, а при СД типа 2 в 1,4 раза выше, чем в общей популяции”.⁵ ⁶ “Летальность в первый год после перелома достигает 37%. Около 33% больных остаются прикованными к постели, у 42% подвижность ограничивается, возвращаются к первоначальному уровню активности только 31% пациентов”.⁷

Еще, в 1948 году Albright F. и Reifenstein E.⁸ сделали предположение о существовании связи между диабетом и потерей костной массы. За последние 70 лет понимание взаимосвязи остеопатии и СД заметно продвинулось.

СД типа 1 и 2, имеют уникальные и перекрывающиеся механизмы потери костной массы. Гипергликемический фактор, присутствующий при сахарном диабете, воздействует на структуру белков костного матрикса, таких как коллаген I, через неферментативное гликозилирование, что способно снижать прочность кости и увеличивать риск низкоэнергетических переломов даже при видимом отсутствии потери костной массы.⁹ Диабет также активизирует воспалительные процессы, влияет на электролитный гомеостаз, концентрацию кальцитропных гормонов, что в дальнейшем способствует развитию деструктивных процессов в костной ткани. Относительный риск перелома шейки бедренной

⁴ Blackie, R. Diagnosis, assessment and management of osteoporosis. Prescriber, – 2020. 31, – p.14-19.

⁵ Starup-Linde J., Hygum K., Harsløf T., Langdahl B. Type 1 diabetes and bone fragility: links and risks // Diabetes Metab Syndr Obes., – 2019. 12, – p. 2539-2547.

⁶ Oei, L., Rivadeneira, F., Zillikens, M.C. et al. Diabetes, diabetic complications, and fracture risk // Curr Osteoporos Rep, – 2015. 13, – p.106-115.

⁷ Tang, V.L., Sudore, R., Cenzer, I.S. [et al.] Rates of Recovery to Pre-Fracture Function in Older Persons with Hip Fracture: an Observational Study // Journal of general internal medicine, – 2017. 32(2), – p.153-158.

⁸ Albright, F., Reifenstein, E.C. The parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies. Baltimore: Williams & Wilkins; 1948. p. 227.

⁹ GLOBAL REPORT ON DIABETES. World Health Organization 2016. 88p.

кости у пациентов с сахарным диабетом типа 1 в 6 раз и сахарным диабетом типа 2 в среднем в 2 раза выше, чем в общей популяции.

Поскольку достижения современной медицины значительно увеличивают продолжительность жизни пациентов, увеличивается и риск диабетических осложнений и соответственно, остеопоротических переломов. Очевидной становится актуальность выявления больных с низкотравматическими переломами.

Многие из диагностически важных параметров, разработанных для описания структурных свойств кости могут быть легко оценены неинвазивными методами выявления остеопороза. Разнообразие методов, начиная от простой рентгенографии и Двухэнергетической Рентгеновской Абсорбциометрии (DXA), компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, основанны на структурном анализе костной ткани.¹⁰

Несмотря на то, что минеральная плотность костной ткани (BMD) является наиболее важным количественным показателем, способствующим оценке прочности кости, качественные характеристики также играют значимую роль.¹¹ К ним относятся степень минерализации, метаболизм (процессы формирования и резорбции) костной ткани, распределение костной массы в пространстве, известное как микро- и макроархитектоника кости.

Биохимические маркеры костного метаболизма выявляют динамику изменений репаративного остеогенеза раньше, чем DXA, что существенно повышает качество ранней диагностики и оценки продуктивности проводимой терапии.¹² При этом следует осознавать, что ни один из параметров отдельно не является обстоятельным или цельным в выявлении данных изменений. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, а для обстоятельного анализа клинической картины необходимо комплексное обследование. Эти сведения дополняют понимание

¹⁰ Russo, G.T., Giandalia, A., Romeo, E.L. [et al.] Fracture risk in type 2 diabetes: current perspectives and gender differences // International Journal of Endocrinology, – 2016. 2016 (1), – p. 1-11.

¹¹ Starup-Linde, J., Vestergaard, P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus - a systematic review // Bone, – 2016. 82 (1), – p.69-78.

¹² Ghosal, S., Ghosal, A. Diabetes and musculoskeletal disorders-a review // Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control, – 2020. 7 (2), – p. 63-71.

того, как диабет влияет на костный метаболизм и способствует развитию низкоэнергетических переломов.

Необходима дополнительная информация о патогенезе этих нарушений и их связи с повышенным риском переломов, наблюдаемым при СД. Еще предстоит определить, какие факторы являются способными изменять свойства матрикса кости, увеличивать пористость коркового вещества. Дальнейшее исследование процессов репаративного остеогенеза может оптимизировать диагностические возможности и профилактику костных изменений при СД, тем самым потенциально снизить риск серьезных нарушений у этой группы населения и, как следствие, определяет повышенный научный интерес к проблеме состояния костной ткани при сахарном диабете.

В связи с повышенным риском низкоэнергетических переломов при СД, пристальное внимание привлекает вопрос о самих механизмах диабетического повреждения костной ткани, сочетающихся и усугубляющихся происходящими в ней изменениями, связанными с процессами естественного старения организма.

В этой связи проблема ранней диагностики нарушений процессов репаративного остеогенеза, позволяющая изначально выстраивать правильную стратегию ведения, тем самым, предотвращая тяжелые последствия данного осложнения сахарного диабета, обусловило актуальность проблемы, на решение которой сконцентрировано настоящее исследование.

Объект и предмет диссертационного исследования

Объектиом диссертационного исследования выступают процессы репаративного остеогенеза при сахарном диабете типа 1 и 2. Предметом диссертационного исследования выступают параметры оценивающие качественные и количественные характеристики костной ткани, формирующие представление об активности процессов костного ремоделирования при сахарном диабете типа 1 и 2.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является изучение патогенетических основ изменений метаболических процессов в костной ткани при сахарном диабете типа 1 и 2, выявление предикторов диабетической остеопатии для разработки методов раннего скрининга

сдвигов процессов репаративного остеогенеза ориентированных на предупреждение прогрессирования данной патологии.

Для реализации поставленной цели определены следующие задачи исследования:

1. Провести системное изучение процессов, происходящих в костной ткани при сахарном диабете, раскрыть факторы, обуславливающие сдвиги репаративного остеогенеза, связанные с воздействием гендерных и возрастных параметров, а также длительности и типа сахарного диабета.

2. Выявить ведущие клиничко-анамнестические детерминанты развития костных нарушений у пациентов с СД типа 1 и 2 на основании оценки состояния ряда биохимических показателей крови, фосфорно-кальциевого гомеостаза и содержания кальцийрегулирующих гормонов.

3. Оценить структурно-функциональные характеристики костной ткани, обусловленные типом СД, на основе анализа качественных индикаторов репаративного остеогенеза.

4. Изучить направленность сдвигов остеометаболических процессов сопряженную с типом сахарного диабета, основанную на анализе маркеров костного ремоделирования.

5. Определить наиболее информативные при СД типа 1 и 2 биомаркеры репаративного остеогенеза, характеризующие состояние костного метаболизма.

6. Оценить количественные характеристики аксиального и аппендикулярного скелета при СД типа 1 и 2 на основе измерений плотности минерального компонента кости методом рентгеностеоденситометрии.

7. Провести сравнительный анализ информативности качественных показателей (маркеров костного ремоделирования) диагностики диабетической остеопатии с традиционно используемым методом рентгеностеоденситометрии.

8. Выстроить диагностический алгоритм по стратификации пациентов с диабетобусловленными изменениями костной ткани, направленный на нивелирование риска развития низкотравматических переломов.

9. Разработать структуру и осуществить программную реализацию интеллектуальной системы поддержки принятия решений, с

применением искусственных нейронных сетей, позволяющую спрогнозировать значения показателей характеризующих качественное и количественное состояние кости на основе результатов измерения ряда лабораторных переменных, для ранней диагностики рисков развития структурно-функциональных изменений костной ткани у пациентов с СД.

Методы исследования

В проведенном исследовании использовались методики позволяющие изучить состояние качественных и количественных характеристик костной ткани: определение состояния электролитного гомеостаза; функционального состояния почек; содержание кальцийрегулирующих гормонов; маркеры активности репаративного остеогенеза; измерение минеральной плотности осевого и периферического скелета по T- и Z-критерию; проводился анализ данных общепринятыми методами вариационной статистики.

В клиническое исследование были включены 317 лиц, удовлетворяющих критериям включения в исследование, из которых первую основную группу составили 98 (42%) пациентов с СД типа 1 (57 (58%) женщин и 41 (42%) мужчины). Вторую основную группу составили 137 (58%) пациентов с СД типа 2, из которых 85 (62%) женщины и 52 (38%) мужчины. Контрольная группа состояла из 82 лиц, из которых: 43 (52%) женщины и 39 (48%) мужчин без диабета в анамнезе. Дополнительно, в зависимости от функционального состояния репродуктивной системы, пациентки женского пола были поделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа - пациентки пременопаузального периода, 2 подгруппа – пациентки постменопаузального периода. Постменопауза диагностировалась после двенадцати месячного периода аменореи.

Всем включенным в исследование пациентам проводилось комплексное обследование с применением современных клинических методов диагностики. Соответствие результатов данного исследования принятым научным стандартам валидности достигнуто за счет объективных критериев оценки с применением дискриминантных методов обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выявлены детерминанты, регулирующие процессы

костного ремоделирования у пациентов с СД типа 1 и 2, нуждающихся в специализированном диагностическом подходе для выявления диабетической остеопатии.

2. Дополнен алгоритм скрининга изменений костного ремоделирования, позволяющий ограничить показания к применению экономически затратных способов диагностики и уменьшающий интервал между выявлением нарушений и проведением своевременных действий предупреждающих прогрессирование данного осложнения для категории больных с СД типа 1 и 2.

3. Выявлено, что b-СТх является высокочувствительным маркером костной резорбции, значения которого выше преимущественно у пациентов СД типа 1, что указывает на активное снижение регенерации костной ткани и связанное с этим, несколько более выраженное снижение количественных характеристик кости, чем при СД типа 2. Значения b-СТх коррелируют с такими факторами, как гликемический гомеостаз, секреция инсулина и длительность диабета.

4. В результате диагностической диверсификации модели, оценивающей состояние процессов репаративного остеогенеза, определены практические возможности биомаркеров костного ремоделирования в качестве инструмента прогнозирования процессов костной деструкции при сахарном диабете.

5. Разработана методика построения системы поддержки принятия решений на основе искусственной нейронной сети, повышающая эффективность процесса анализа состояния костной структуры, помогающая клиницисту принять обоснованное решение, с целью выявления сдвигов метаболических процессов в костной ткани на фоне СД.

Научная новизна исследования

- на основе системного подхода к клиническому анализу проведена сравнительная оценка особенностей репаративного остеогенеза у пациентов с СД типа 1 в сравнении с пациентами соответствующего пола с СД типа 2, и выявлены зависимости процессов костного ремоделирования от метаболических сдвигов, связанных с сахарным диабетом;

- определены наиболее информативные биохимические маркеры костного ремоделирования, дающие аддитивную

прогностическую оценку риска низкотравматических переломов у лиц с сахарным диабетом;

- впервые в Азербайджане, на основе проведенного исследования разработана методика и построена интеллектуальная система поддержки принятия клинических решений на основе искусственных нейронных сетей, позволяющая спрогнозировать значения показателей характеризующих качественное и количественное состояние кости по результатам измерения ряда лабораторных переменных, для скрининга пациентов с нарушениями костного ремоделирования из общего числа больных сахарным диабетом. Авторство методики документально подтверждено свидетельством (№10711) о регистрации авторских прав выданным Агентством по Интеллектуальной Собственности Азербайджанской Республики.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении комплексного подхода к решению проблемы костного ремоделирования при СД, на основе изучения сдвигов, происходящих в костной ткани и выявлении информативных методов скрининга происходящих процессов. Построена математическая модель на основе применения интеллектуальной системы поддержки принятия клинических решений для получения прогностической информации о костных изменениях, способствующий выявлению лиц с высоким риском диабетической остеопатии из общей когорты больных сахарным диабетом.

Практическая значимость работы определяется возможностью внедрения в лечебно-профилактическую деятельность разработанного программного обеспечения для удобства расчета индивидуального риска развития костных изменений при сахарном диабете. Результаты исследования могут быть внедрены в унифицированную программу обследования пациентов с сахарным диабетом.

Апробация и внедрение результатов исследования. Результаты исследования и основные положения диссертации доложены на: Республиканской научно-практической конференции,

посвященной 70-летию юбилею профессора А.А.Ахундбейли (Баку, 2008); Научно-практической конференции, посвященной 115-летию со дня рождения А.М.Алиева (Баку, 2012); Научно-практической конференции, посвященной 70-летию юбилею профессора А.Т.Агаева (Баку, 2014); Международной практической конференции, посвященной 95-летию юбилею кафедры анатомии человека (Баку, 2014); Theoretical and Applied Sciences in the USA: Papers of the 3rd International Scientific Conference (New York, 2015); Научно-практической конференции, посвященной 120-летию со дня рождения А.М.Алиева (Баку, 2017); Научно-практической конференции, посвященной 120-летию со дня рождения А.М.Алиева (Баку, 2017); XX Международной конференции «Мультимодальные Аспекты возрастных особенностей профилактики и терапии цереброваскулярных заболеваний» (Украина, 2018); Материалах XXII Международной научной конференции «Онкология – XXI век», VIII Итало-русской научной конференции по онкологии и эндокринологии (Черногория, 2018); Тезисах Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт Петербург, 2018); Материалах конференции посвященной 95-летию со дня рождения академика З. Алиевой «Современные достижения в здравоохранении» (Баку, 2018); материалах XV международной научно-практической конференции «Научный форум: инновационная наука», (Москва, 2018); материалах XIV конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования», (Москва, 2018); III международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», (Астрахань, 2018); Научно-практической конференции по детской хирургии, посвященной 80-летию кафедры детской хирургии АТУ, (Баку, 2019); Материалах XXIII Международной научной конференции «Онкология-XXI век» IX Итало-русской конференция по онкологии и эндокринной хирургии, (Баку, 2019); XI-я Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы» (Казань, 2019); III Всероссийская конференция с международным участием «Сахар-

ный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (Москва, 2019); 67-я годовичная международная научно-практическая конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее» (Душанбе, 2019); Международной научной конференции, посвященной 100-летию образования кафедры анатомии человека и медицинской терминологии АТУ, (Баку, 2020); III Международном междисциплинарном саммите «Женское здоровье», (Москва, 2019); Международной научно-практической конференции «Компьютерные технологии и моделирование в экономике, образовании, управлении и технике тенденции и развитие» (Махачкала, 2019); XXVI Всероссийском конгресса с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2020); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы общественного здоровья и истории медицины», посвященной 100-летию со дня рождения профессора Н.А. Фроловой (Тверь, 2020); I Международной конференции «Генетика человека и генетические заболевания: проблемы и перспективы» (Баку, 2020); The first international scientific –practical virtual conference science and technology in modern society: problems, prognoses and solutions (İzmir Eylül 2020); The 7th International Conference on Control and Optimization with Industrial Applications COIA 2020, (Baku, 2020); 14th International Conference on Applications of Fuzzy Systems, Soft Computing and Artificial Intelligence Tools (ICAFS 2020); XXIV Международной научной конференции «ОНКОЛОГИЯ – XXI ВЕК» X Италороссийской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии XXIV Международной научной конференции «ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ – XXI ВЕК» (Пермь – Стамбул, 2020); 68-я годовичная международная научно-практической конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины» (Душанбе, 2020); Международной научной конференции, посвященной 100-летию АМУ, (Баку, 2020); The Second International Scientific – Practical Virtual Conference “Modern Medicine: Problems, Prognoses and Solutions” (Баку, 2020); The First International Scientific –

Practical Virtual Conference "Clinical Endocrinology and Endocrine system disease: Prognosis, achievement and challenges" (Баку, 2021); VIII Конгресс с международным участием "Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии" (Москва, 2021).

По теме диссертации опубликовано 70 научных трудов: 12 статей в журналах, изданных в Азербайджане и 22 статьи в рецензируемых зарубежных журналах, 35 публикаций в сборниках научно-практических конференций и конгрессов, 1 учебное пособие для врачей, утверждённое министерством Здравоохранения Азербайджанской Республики, 1 свидетельство о государственной регистрации авторских прав на программу для ЭВМ (№10711), выданное Агентством по Интеллектуальной Собственности Азербайджанской Республики.

Полученные результаты исследования нашли применение в учебном процессе при чтении лекций, проведении семинаров и практических занятий на кафедре внутренних болезней Азербайджанского Медицинского Университета, в практической работе отделения эндокринологии Учебно-Терапевтической клиники при Азербайджанском Медицинском Университете. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы и распространены среди эндокринологов в форме методических материалов, в том числе учебного пособия.

Название учреждения, где выполнялась диссертационная работа. Исследование проводилось на базе отделения эндокринологии Учебно-Терапевтической клиники при Азербайджанском Медицинском Университете 2015 – 2017 гг.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 360 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы включающего 396 библиографических источников. Диссертация иллюстрирована 44 рисунками и диаграммами, содержит 62 таблицы. Список литературы включает 396 библиографических источников, опубликованных в основном за последние 10 лет.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Данная глава посвящена обзору научных источников и полученных в них результатов в области: эпидемиологической характеристики диабетической остеопатии; морфологии костной ткани и ее зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности; кальцийрегулирующей системы и костного гомеостаза; ремоделирования костной ткани при сахарном диабете; основных биохимических маркеры оценки репаративного остеогенеза; количественных методов диагностики репаративного остеогенеза; основных аспектов профилактики и лечения диабетической остеопатии.

На основе проведенного анализа была выявлена актуальность и недостаточная исследованность проблемы изменений репаративного остеогенеза при сахарном диабете.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения эндокринологии Учебно-Терапевтической клиники при Азербайджанском Медицинском Университете в 2015 – 2017 гг. Выполнено проспективное исследование изучающее состояние качественных и количественных характеристик костной ткани с измерением плотности минерального компонента аксиального и периферического скелета (клинике “ATLAS”), маркеров репаративного остеогенеза (клиника “EuroLab”), показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза, кальцирегулирующих гормонов используемых для оценки эффективности и информативности комплексных диагностических действий по выявлению ранних этапов развития и предупреждению прогрессирования остеопатии у пациентов с СД типа 1 и типа 2.

Отбор пациентов для клинического исследования проводился согласно следующим критериям.

Критерии включения:

- лица мужского и женского пола с СД типа 1 и типа 2;
- возраст 40-70 лет;

Критерии исключения:

- больные СД со стойкой декомпенсацией гликемического

профиля, пациенты с выраженными стадиями хронических осложнений диабета, в том числе и с диабетической нефропатией 4-5 стадии, а также пациенты с другими эндокриннопатиями;

- лица, с ранее проводимой терапией по поводу остеопороза или имевшие в анамнезе перелом, с заболеваниями опорно-двигательного аппарата III и IV функциональных классов;

- с заболеваниями печени и почек недиабетической природы, хроническими процессами во внутренних органах выше II степени недостаточности;

- злокачественными заболеваниями, с коморбидными заболеваниями и процессами, кластеризующимися со снижением минеральной плотности кости (ВМД).

В клиническое исследование были включены 317 лиц, удовлетворяющих критериям включения в исследование, из которых первую основную группу составили 98 (42%) пациентов с СД типа 1, из них 57 (58%) женщины и 41 (42%) мужчины. Вторую основную группу составили 137 (58%) пациентов с СД типа 2, из которых 85 (62%) женщины и 52 (38%) мужчины. Контрольная группа из 82 лиц, состояла из 43 (52%) женщин и 39 (48%) мужчин, без анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных признаков патологии эндокринной системы, соответствующих по возрасту пациентам с сахарным диабетом.

Дополнительно, с целью оценки количественных и качественных параметров осевого и периферического скелета, факторов риска и патофизиологических механизмов развития нарушений процессов репаративного остеогенеза, зависящих от возрастных особенностей функционирования репродуктивной системы, пациентки женского пола с СД типа 1 (n = 57), СД типа 2 (n = 85) и группы контроля (n = 43) в ходе стратификационной рандомизации поделены на 2 подгруппы: I подгруппа - пациентки в пременопаузальном периоде, II подгруппа – пациентки в постменопаузальном периоде. Постменопауза диагностировалась после двенадцати месячного периода аменореи. Женщины, принимавшие участие в настоящем исследовании, не использовали эстрогенсодержащие препараты. В период обследования пациенты не принимали препараты кальция и витамина D.

Проведена комплексная клиническая диагностика пациентов, включенных в исследование. У всех пациентов проводился сбор данных, включающий: паспортные данные, антропометрические параметры; семейный анамнез; анамнез заболевания, а также сопутствующих заболеваний; результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования; для пациентов, включенных в проспективные разделы работы, вводились дополнительные данные обследования.

Так, у женщин, включенных в исследование, дополнительно собирался гинекологический анамнез включающий:

- характеристики менструального цикла;
- количество родов в анамнезе;
- длительность лактационных периодов;
- перенесенные гинекологические заболевания;
- возраст начала менопаузы;
- особенности течения пре- и постменопаузального периода;

Поскольку антропометрические данные содержат косвенную информацию о минеральной плотности кости, было проведено антропометрическое исследование, осуществляемое согласно рекомендациям. У обследуемых проводились замеры роста в вертикальном положении, без верхней одежды и обуви на стандартном ростометре.

Комплексное обследование включало определение состояния кальций-фосфорного гомеостаза, ионов калия, магния, натрия, маркеров функционального состояния почек, кальцитропных гормонов у пациентов с СД типа 1 и 2, а также в контрольной группе. Изучены предикторы, воздействующие на изменение процессов костного ремоделирования, обусловленные гендерными и возрастными параметрами, а также длительностью и типом СД. Изучалась направленность обменных процессов в костной ткани в зависимости от типа сахарного диабета: оценка проводилась на основании анализа значений показателей костеобразования и резорбции. Также, проведена диагностика состояния количественных характеристик костной ткани с оценкой минеральной плотности осевого и аппендикулярного скелета по значениям T- и Z- критерия измеренным при помощи метода Двухэнергетической Рентгеновской Абсорбциометрии (DXA).

В процессе выполнения работы было произведено моделирование и тестирование разработанной программы на основе интеллектуальной системы поддержки принятия решений с применением аппарата искусственных нейронных сетей, помогающей проводить раннюю диагностику и прогнозирование рисков развития альтерации костной ткани у пациентов с СД типа 1 и СД типа 2.

Данные результатов исследования, обработаны типовыми методами вариационной статистики, с использованием программ «Microsoft Excel 2010», «BioStat 6.0», «Statistica 10.0» и «MATLAB R2015b». Нормальность распределения переменных проверена посредством критерия Колмогорова-Смирнова. Все непрерывные переменные представлены в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки средней $M \pm m$, также указывалась ширина 95% доверительного интервала (95% ДИ), категориальные переменные были выражены как число (в процентах). По причине превалирования параметров имевших распределение, отличное от нормального, статистический анализ результатов исследования, сравнивающий группы по количественным параметрам осуществлялся с использованием непараметрических критериев анализа: две независимые группы сравнивались посредством U критерия Манна-Уитни. Для анализа корреляционной связи между переменными (показателями) использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Количественная характеристика зависимости изучаемых признаков была дана на основании анализа показателей силы связи между коэффициентами корреляции и определением обусловленности одного признака от изменений другого (коэффициентом регрессии). Отличия между сопоставляемыми вариационными рядами расценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА III. СОСТОЯНИЕ КАЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 1

3.1. Оценка изменений качественных показателей репаративного остеогенеза у пациентов с СД типа 1

В таблице 1 представлены клинико-лабораторные харак-

теристики включенных в группу пациентов с СД типа 1.

Таблица 1
Показатели у пациентов с СД типа 1 и контрольной группы,
среднее (М) и 95% ДИ

Показатели	Группа СД типа 1, n=98	Контрольная группа, n=82
Возраст, лет	54,8 (53,4-56,2)	55,9 (54,2-57,7)
Пол муж./жен.	41/57	39/43
ИМТ, кг/м ²	26,1 (25,6-26,5) ^{2)*}	28,7 (27,9-29,5)
Длительность СД, лет	16,6 (15,4-17,8)	—
HbA1c, %	7,4 (7,1-7,8) ^{3)*}	4,9 (4,7-5,0)
НОМА-IR	—	2,8 (2,4-3,1)
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,09 (1,07-1,11) ^{1)*}	1,13 (1,11-1,15)
P ⁺ , мг/дл	5,4 (5,2-5,6) ^{1)*}	5,1 (4,9-5,2)
СКФ, мл/мин 1,73 м ²	86,7 (83,1-90,4) ^{3)*}	95,2 (91,8-98,6)
Альбумин, г/дл	4,2 (4,1-4,3) ^{1)*}	4,5 (4,3-4,6)
PTH, пг/дл	51,16 (47,17-55,13) ^{1)*}	45,09 (40,38-49,79)
СТ, пг/мл	12,07 (9,75-14,38) ^{4)*}	5,5 (4,19-6,84)
Вит. D, нг/мл	24,09 (21,32-26,86) ^{3)*}	30,41 (26,95-33,86)
ALP, Ед/л	118,3 (110,1-126,4)	123,5 (113,8-133,2)
P1NP, нг/мл	40,58 (37,18-43,98) ^{1)*}	47,09 (42,82-51,35)
б-СТХ, нг/мл	0,525 (0,468-0,582) ^{2)*}	0,424 (0,383-0,466)
T-критерий (L1-L4)	-2,04 (-2,3; -1,7) ^{4)*}	-0,73 (-1,1; -0,3)
Z-критерий (L1-L4)	-0,99 (-1,3; -0,6) ^{4)*}	0,27 (-0,08; 0,6)
T-критерий (ш. бедра)	-1,68 (-1,9; -1,3) ^{4)*}	-0,64 (-1,0; -0,2)
Z-критерий (ш. бедра)	-0,56 (-0,8; -0,2) ^{3)*}	0,22 (-0,1; 0,5)

Прим.: статистически значимая разница: ^{1)*}p<0,05; ^{2)*}p<0,01; ^{3)*}p<0,005; ^{4)*}p<0,001 по сравнению с данными контрольной группы.

В рамках исследования была проведена оценка ряда показателей, предположительно играющих важную роль в патогенезе диабетической остеопатии. У пациентов с СД типа 1 установлено выраженное нарушение минерального обмена.

3.1.1. Оценка данных фосфорно-кальциевого обмена при СД типа 1

Выявлено снижение значений ионизированного кальция

(Ca²⁺), при нормальных значениях общего кальция в сыворотке крови. При этом у женщин изменение содержания Ca²⁺ встречалось несколько чаще, чем у мужчин. У женщин в постменопаузе уровень Ca²⁺ как при СД типа 1, так и при СД типа 2 был значимо ниже, чем в пременопаузе. С увеличением длительности заболевания выявлено понижение уровня, ионизированного Ca²⁺. Однако, не было установлено взаимосвязи между данным показателем и возрастом пациентов.

Важная роль в поддержке кальциевого гомеостаза и функционировании костной ткани принадлежит витамину D, об этом свидетельствует наличие связи между уровнем Ca²⁺ и витамина D при СД типа 1 ($r = 0,507$, $p = 0,001$). Значения сывороточного фосфора (P⁺) при СД типа 1 незначительно отличались от показателей у контрольной группы ($p < 0,05$). Снижение концентрации фосфора у женщин с СД типа 1 выявлялось почти в 2 раза чаще, чем у мужчин. Возможно, отчасти это связано с тем, что эстрогены снижают экспрессию почками натрий-фосфатных котранспортеров.¹³ Данное предположение способно объяснить более низкие значения фосфора у женщин в предклимактерическом периоде (в нашем исследовании женщин в пременопаузе было больше при СД типа 1) и относительное увеличение фосфора в постменопаузе, связав со снижением выработки эстрагенов.¹⁴

3.1.2. Оценка данных биохимических показателей: магния, калия и натрия, креатинина, СКФ и альбумина в сыворотке крови при СД типа 1

У пациентов с СД типа 1 в сравнении с контрольной группой отмечено снижение магния (Mg²⁺) сыворотки крови. Гипомагниемия определена у 13% пациентов с СД типа 1; у женщин с СД типа 1, снижение содержания Mg²⁺ встречалось в

¹³ Lederer, E. Regulation of serum phosphate // The Journal of Physiology, – 2014. 592 (18), – p. 3985-3995.

¹⁴ Zhang, D., Maalouf, M., Adams-Huet B. [et al.] Effects of sex and postmenopausal estrogen use on serum phosphorus levels: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006 // American Journal of Kidney Diseases, – 2014. 63 (2), – p.198-205.

1,5-2 раза чаще, чем у мужчин. Низкий уровень Mg^{2+} может снижать активность паратиреоидного гормона (PTH) (приводит к резистентности органов-мишеней к PTH) уменьшая синтез 1-альфа-гидроксилазы, что в свою очередь снижает концентрацию активной формы витамина D ($1.25(OH)_2D_3$) и Ca^{2+} в сыворотке, оказывая неблагоприятное биологическое воздействие на метаболизм минерального компонента кости, изменяя структуру кристаллов гидроксиапатита и архитектуру кости в целом.¹⁵ В нашем исследовании, определена положительная связь концентрации Mg^{2+} с витамином D в крови пациентов с СД типа 1 ($r = 0,516$ $p = 0,002$).

Уровень калия (K^+) в сыворотке крови пациентов с СД типа 1 типа значимо не отличался от контроля. Однако, была выявлена зависимость значений калия от уровня гликемии ($r=0,330$, $p=0,01$). Предположительно, гипергликемия и дефицит инсулина ответственны за относительный рост K^+ в сыворотке, чем возможно объяснить наблюдаемую при СД типа 1 прямую связь. Была выявлена статистически значимая положительная связь концентрации K^+ с уровнем креатинина крови, с коэффициентом ранговой корреляции ($r = 0,324$, $p = 0,02$) и отрицательная связь со СКФ ($r = -0,285$, $p = 0,04$). Также, выявлены изменения содержания калия в зависимости от степени компенсации СД типа 1. С увеличением уровня гликемии у пациентов наблюдалось повышение уровня K^+ , с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = 0,330$, $p = 0,01$).

У пациентов с СД типа 1 установлены значимо более высокие значения содержания натрия (Na) в сыворотке крови в сравнении с группой контроля. У мужчин изменение концентрации Na в сыворотке крови наблюдалось в 2 раза чаще, чем у женщин. У женщин в постменопаузе уровень Na при СД типа 1 был значимо выше, чем в пременопаузе. Хотя основы данного механизма остаются неизвестными, предположительно,

¹⁵ Castiglioni, S., Cazzaniga, A., Albisetti, W. [et al.] Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions // *Nutrients*, – 2013. 5 (8), – p. 3022-3033.

гипернатриемия индуцирует снижение экспрессии гонадотропин-рилизинг-гормона в нейронах гипоталамуса.¹⁶

Определена отрицательная статистически значимая связь между уровнем гликемии и СКФ, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = -0,292$, $p = 0,004$). Также, определена отрицательная статистически значимая связь между уровнем холестерина и СКФ, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = -0,333$, $p = 0,01$). Была, выявлена статистически значимая отрицательная связь СКФ и положительная связь сывороточного кретинина с уровнем K^+ , с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = -0,285$, $p = 0,04$) и ($r = 0,324$, $p = 0,02$). У пациентов с СД типа 1 выявлена статистически значимая, положительная связь уровня креатинина с возрастом больных СД типа 1, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = 0,302$, $p = 0,003$). Также, определена сильная отрицательная связь с высоким уровнем статистической значимости между креатинином и СКФ, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = -0,758$, $p = 0,000$). У пациентов с СД типа 1 выявлена статистически значимая положительная связь уровня альбумина со СКФ, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену $r = 0,265$ ($p = 0,04$). Также, у пациентов с СД типа 1 выявлена статистически значимая отрицательная связь концентрации альбумина с возрастом и с длительностью СД типа 1, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = -0,293$, $p = 0,02$) и ($r = -0,343$, $p = 0,009$).

3.1.3. Оценка состояния секреции кальцийрегулирующих гормонов при СД типа 1

Значения витамина D у больных СД типа 1 были статистически значимо ниже значений у контрольной группы ($p < 0,005$). Дефицит витамина D определен у 30% больных СД типа 1 (Рис.1).

Выявлены более высокие значения кальцитонина (СТ) в крови у пациентов с СД типа 1 в сравнении с показателями

¹⁶ Liamis, G., Liberopoulos, E., Barkas F. [et al.] Diabetes mellitus and electrolyte disorders // World Journal of Clinical Cases, – 2014. 2 (10), – p. 488-496.

пациентов контрольной группы. У женщин с СД 1 типа содержание кальцитонина было на 12,3% выше, чем у мужчин. Анализ значений кальцитонина в зависимости от состояния репродуктивной системы показал, что у женщин в постменопаузе уровень кальцитонина при СД типа 1 был статистически значимо выше, чем в пременопаузе ($p < 0,05$). Была установлена положительная, статистически значимая связь ($r = 0,357$, $p = 0,01$) между уровнем СТ и креатинином у больных СД типа 1 и отрицательная, умеренной тесноты связь уровня СТ со СКФ согласно критерию Спирмена, с коэффициентом корреляции ($r = -0,505$, $p = 0,001$).

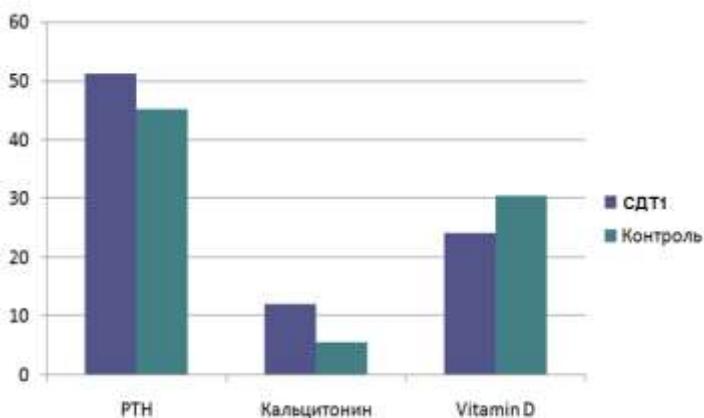


Рисунок 1. Изменения в обмене PTH, СТ и витамина D у пациентов с СД типа 1 и группы контроля

Значения PTH в крови у больных СД типа 1 были несколько выше значений этого показателя в контрольной группе, но не выходили за границы референсных значений ($p < 0,05$). При СД типа 1 мужчины имели более низкий уровень PTH, чем женщины ($45,49 \pm 3,71$ и $53,98 \pm 2,21$ пг/дл соответственно). По результатам исследования, маркеры костного метаболизма коррелировали с уровнем PTH. Повышение уровня PTH было связано со сдвигом костного ремоделирования с преобладанием резорбтивных процессов, что подтверждает выявленная значимая обратная связь концентрации PTH с маркером формирования кости - N -

терминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP) ($r = -0,328$, $p = 0,01$) и прямая с маркером резорбции - С - терминальный телопептид коллагена 1 типа (b-СТХ) ($r = 0,278$, $p = 0,04$).

Данные исследования показывают статистически значимое повышение концентрации РТН у больных СД типа 1 с возрастом и с длительностью СД типа 1. Установлена прямая корреляционная зависимость между этими показателями с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = 0,341$, $p = 0,01$) и ($r = 0,363$, $p = 0,007$). Также, была установлена положительная связь, с достаточной статистической значимостью ($r = 0,271$, $p = 0,04$) между уровнем РТН и гликемией у больных СД типа 1. Анализ с другими показателями не выявил статистически значимых корреляционных связей.

3.1.4. Параметры маркеров костного ремоделирования в оценке процессов репаративного остеогенеза при сахарном диабете типа 1

Уровень маркера формирования кости P1NP был значимо снижен у пациентов с СД типа 1 по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Возможно, это связано с критическим снижением выработки инсулина, что приводит к отрицательной регуляции функции остеобластов и может быть связано с патогенезом костных нарушений, путем влияния на выработку коллагена необходимого для формирования органического матрикса и минерализации кости.¹⁷ Значения маркера резорбции кости b-СТх у пациентов с СД типа 1 были выше по сравнению с контролем, что свидетельствует об усилении костной резорбции в этой группе.

У части больных выявлено снижение маркера костеобразования P1NP, на фоне неизменной костной резорбции. Полученные нами результаты исследования по оценке содержания маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у пациентов с СД типа 1 в сравнении с контрольной группой, свидетельствуют о наличии патологических изменений процессов костного ремоделирования в виде снижения маркера костеобразования P1NP у пациентов с СД типа 1 на 16% в сравнении с группой контроля и повышения

¹⁷ Ghodsi, M., Larijani, B., Keshtkar, A. A., Nasli-Esfahani, E. [et al.] Mechanisms involved in altered bone metabolism in diabetes: a narrative review // Journal of Diabetes and Metabolic Disorders, – 2016. 15 (1), – p. 52.

маркера костной резорбции b-СТх у 32%, в которых женщин было в 1,5 раза больше, чем мужчин; а также несогласованности изменений процессов костного ремоделирования, с преимущественным изменением показателя костной резорбции, определяемым в 28% случаев при СД типа 1. У женщин с СД типа 1 в пре- и постменопаузе оценка маркеров костного метаболизма, выявила снижение костеобразования на 35,5%, а также повышение костной резорбции у 16,6%; также, выявлена несогласованность изменений процессов костного ремоделирования ($p < 0,001$), с преимущественным снижением костеобразования, на фоне неизменных значений костной резорбции, определялось в 83,4% случаев. Анализ данных не выявил достоверного изменения значений общей щелочной фосфатазы (ALP) у пациентов с СД типа 1 и показал, что использование ее в качестве костного маркера малоинформативно, очевидно, вследствие факта наличия у больных диабетом ряда метаболических сдвигов, воздействующих на данный показатель.

При СД типа 1 выявлена отрицательная связь между уровнем альбумина и маркером резорбции кости b-СТх ($r = -0,330$, $p = 0,01$). Результаты исследования показывают, что снижение в пределах референсных значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым фактором риска перелома при сахарном диабете, на что может указывать выявленная в исследовании отрицательная корреляция СКФ и уровня b-СТх ($r = -0,204$, $p = 0,04$). При СД типа 1, в большей степени выявлена заторможенность процессов формирования кости и усилены резорбтивные процессы костной ткани.

3.2. Оценка состояния минеральной плотности костей осевого и аппендикулярного скелета у больных с сахарным диабетом типа 1 по данным двухэнергетической абсорбциометрии

Одним из основных компонентов прочности костной ткани и обоснованным предиктором остеопоротических переломов является снижение минеральной плотности кости (BMD).¹⁸ Известно, что различные области проксимального отдела бедра не одно-

¹⁸ Мамедгасанов, Р.М., Мазовецкий, А.Г., Перелыгина, А.А. К патогенезу диабетических ангиопатий нижних конечностей у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринол., - 1991. N 3, - с. 31-34.

родны по плотности минерального компонентов костной ткани.

Оценка результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), по данным различных авторов указывала на значимое снижение BMD у пациентов с СД типа 1 в разных отделах скелета.¹⁹ Средние значения Т-критерия (T-score), характеризующего BMD в сравнении с контрольной группой в области поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и шейного отдела бедренной кости (ШБ) указаны в таблице (таблица 1). Результаты данного исследования свидетельствуют о наиболее высокой вероятности развития остеопоротических переломов по результатам изменений Т-критерия у пациентов с СД типа 1 в области L1-L4 и шейки бедренной кости, в тоже время выявлен меньший риск развития перелома по результатам определения BMD в области проксимального отдела бедренной кости (ПОБ) (Рисунок2).

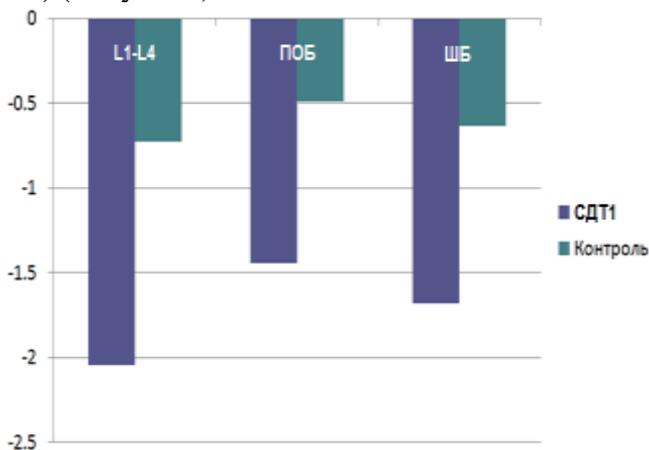


Рисунок 2. Изменения BMD по Т-критерию области L1-L4, ПОБ и ШБ при СД типа 1 и в группе контроля

В настоящем исследовании выявляемость низкой BMD по результатам изменений Т-критерия составила у пациентов с СД типа 1 в области L1-L4 (64%; в контрольной группе - 26%) и в

¹⁹ Coe, L.M., Irwin, R., Lippner, D. [et al.] The bone marrow microenvironment contributes to type I diabetes induced osteoblast death // Journal of Cellular Physiology, – 2011. 226 (2), – p. 477-483.

области шейки бедренной кости (41%; в контрольной группе - 22%), в тоже время выявлен меньший риск развития перелома по результатам снижения BMD в области проксимального отдела бедренной кости (36%; в контрольной группе - 20%). Кроме того, значения измерений Т-критерия BMD в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедренной кости при СД типа 1 были значимо ниже, чем наблюдаемые в группе контроля. Изолированное изменение либо в позвонках, либо в бедренной кости по данным денситометрии было выявлено в 75% случаев при СД типа 1. Соответственно в 15% случаев были изменения как в позвоночнике, так и в бедренной кости. Таким образом, в случае измерения BMD только одной зоны часть пациентов могут подвергнуться риску ошибочной диагностики. Полученные результаты свидетельствуют об изменениях BMD как осевого, так и аппендикулярного скелета при СД типа 1.

При СД типа 1 наиболее высокий риск снижения BMD по Т-критерию был выявлен в области L1-L4 у женщин с СД типа 1 в 72%, а у мужчин в 54% случаев. Т-критерий BMD у пациентов с СД типа 1 в области шейки бедренной кости как у мужчин, так и у женщин приблизительно в одинаковом проценте случаев был значительно ниже, чем в группе контроля, однако немного чаще именно у мужчин (41%). У больных СД типа 1 снижение BMD в 50% случаев диагностировалось как остеопороз. У пациентов с СД 1 типа, также выявлена статистически значимая отрицательная зависимость между Т-критерием в области поясничного отдела позвоночника и b-СТХ ($r = -0,431$, $p = 0,000$).

У мужчин при СД типа 1 изменения Т-критерия в позвоночнике были выявлены меньшей интенсивности, чем у женщин ($p < 0,005$). Аналогичная ситуация наблюдалась и в области шейки бедренной кости, где различия в плотности костной ткани у мужчин и женщин при СД типа 1 также, статистически значимо различались ($p < 0,05$). У мужчин с СД типа 1 в сравнении с контрольными мужчинами костная плотность в исследуемых зонах была значимо снижена. Отклонения в минерализации костной ткани, реактивность

которых зависела от длительности основного процесса отчетливее всего прослеживалась в поясничном отделе позвоночника у мужчин с СД типа 1 в сравнении с мужчинами группы контроля.

ГЛАВА IV. СОСТОЯНИЕ КАЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

4.1. Оценка изменений качественных показателей репаративного остеогенеза у пациентов с СД типа 2

В исследованиях сообщается о противоречивых результатах по изучению состояния ВМД при сахарном диабете. Тогда как при СД типе 1 наблюдается снижение ВМД, при СД типа 2 она либо увеличена, либо не изменена, в условиях повышенного по сравнению с общей популяцией риска развития низкотравматических переломов.²⁰ Взаимосвязь СД типа 2 и изменений в процессах репаративного остеогенеза имеет сложные механизмы, которые до сих пор остаются ясны не в полном объеме. В таблице 2 представлены клинико-лабораторные характеристики включенных в группу пациентов с СД типа 2.

Таблица 2

Показатели у пациентов с СД типа 2 и контрольной группы, среднее (М) и 95% ДИ

Показатели	Группа СД типа 2, n=137	Контрольная группа, n=82
Возраст, лет	58,4 (57,3-59,5) ^{1)*}	55,9 (54,2-57,7)
Пол муж./жен.	52/85	39/43
ИМТ, кг/м ²	30,0 (29,4-30,6) ^{1)*}	28,7 (27,9-29,5)
Длительность СД, лет	8,1 (7,2-8,8)	–
HbA1c, %	7,5 (7,2-7,8) ^{3)*}	4,9 (4,7-5,0)
НОМА-IR	8,6 (7,5-9,6) ^{3)*}	2,8 (2,4-3,1)
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,07 (1,04-1,08) ^{4)*}	1,13 (1,11-1,15)
P ⁺ , мг/дл	5,0 (4,8-5,2)	5,1 (4,9-5,2)

²⁰ Puspitasari, M., Purnamasari, D. Setyohadi, B. [et al.] Bone metabolism and fracture risk in diabetes mellitus // Journal of the Asean Federation of Endocrine Societies, – 2017. 32 (2), – p. 90-99.

Продолжение таблицы 2

Показатели	Группа СД типа 2, n=137	Контрольная группа, n=82
СКФ, мл/мин 1,73 м ²	88,5 (85,4-91,5) ^{1)*}	95,2 (91,8-98,6)
Альбумин, г/дл	4,3 (4,1-4,4) ^{1)*}	4,5 (4,3-4,6)
РГН, пг/дл	51,69 (48,82-54,56) ^{1)*}	45,09 (40,38-49,79)
СТ, пг/мл	10,23 (8,84-11,62) ^{4)*}	5,5 (4,19-6,84)
Вит. D, нг/мл	25,12 (22,98-27,28) ^{3)*}	30,41 (26,95-33,86)
ALP, Ед/л	122,2 (116,2-128,1)	123,5 (113,8-133,2)
P1NP, нг/мл	42,08 (39,81-44,35)	47,09 (42,82-51,35)
b-СТХ, нг/мл	0,495 (0,456-0,533) ^{1)*}	0,424 (0,383-0,466)
T-критерий (L1-L4)	-1,08 (-1,3; -0,8) ^{1)*}	-0,73 (-1,1; -0,3)
Z -критерий (L1-L4)	-0,03 (-0,3; 0,2) ^{1)*}	0,27 (-0,08; 0,6)
T-критерий (ш. бедра)	-1,12 (-1,3; -0,8) ^{1)*}	-0,64 (-1,0; -0,2)
Z-критерий (ш. бедра)	0,02 (-0,2; 0,3)	0,22 (-0,1; 0,5)

Прим.: статистически значимая разница: ^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,005$; ^{4)*} $p < 0,001$ по сравнению с данными контрольной группы.

4.1.1. Оценка данных фосфорно-кальциевого обмена при СД типа 2

В результате анализа у больных СД типа 2 выявлено снижение значений Ca^{2+} , при нормальных значениях общего кальция в сыворотке крови. При этом у женщин изменение содержания Ca^{2+} встречалось несколько чаще, чем у мужчин. У женщин в постменопаузе уровень Ca^{2+} при СД типа 2 был значимо ниже, чем в пременопаузе. С увеличением длительности заболевания выявлено понижение уровня, ионизированного Ca^{2+} . Однако, не было установлено взаимосвязи между данным показателем и возрастом пациентов. При СД типа 2 выявлена связь между уровнем Ca^{2+} и витамина D ($r = 0,277$, $p = 0,01$). Значения сывороточного фосфора при СД типа 2 статистически не отличались от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). Значения P^+ не различались у женщин и у мужчин с СД типа 2. Уровень P^+ в крови при СД типа 2 напрямую связан с уровнем РГН и значениями b-СТх.

4.1.2. Оценка данных биохимических показателей: магния, калия и натрия, креатинина, СКФ и альбумина в сыворотке крови при СД типа 2

У пациентов с СД типа 2 в сравнении с контрольной группой отмечено снижение Mg^{2+} сыворотки крови. Гипомагниемия определена у 11% пациентов с СД типа 2; у женщин с СД типа 2 снижение содержания Mg^{2+} встречалось в 1,5-2 раза чаще, чем у мужчин. Инсулин регулирует внутриклеточные концентрации Mg^{2+} , где активирует обмен Na , Mg^{2+} на плазматической мембране, и это может объяснить возникновение низких клеточных концентраций Mg^{2+} в результате развития резистентности к инсулину.²¹ При сахарном диабете типа 2, как гипергликемия, так и гиперинсулинемия могут повышать экскрецию Mg^{2+} с мочой, что объясняет выявление гипомагниемии, способствующей развитию метаболического ацидоза.²² В нашем исследовании, выявлена положительная связь концентрации Mg^{2+} с витамином D в крови пациентов с СД типа 2 ($r = 0,321$, $p = 0,01$), а также связь концентрации Mg^{2+} и ионизированного Ca ($r = 0,318$, $p = 0,04$). Собственно дефицит магния в крови и межклеточной жидкости сопутствует гипокальциемии. Уровень калия в сыворотке крови пациентов с СД типа 2 значимо не отличался от контроля. При СД типа 2 выявлена зависимость изменений концентрации K^+ от уровня С-пептида. Была выявлена статистически значимая обратная связь снижения уровня K^+ с повышением С-пептида, индекса НОМА-IR и ИМТ, с коэффициентом ранговой корреляции ($r = -0,332$, $p = 0,03$), ($r = -0,346$, $p = 0,005$) и ($r = -0,218$, $p = 0,04$). А также определена прямая связь уровня калия с концентрацией в крови креатинина и обратная связь с уровнем СКФ, с коэффициентом ранговой корреляции ($r = 0,283$, $p = 0,01$) и ($r = -0,220$, $p = 0,04$). Выявлены изменения содержания K^+ в зависимости от степени компенсации СД типа 2. Так, с

²¹ Moe, S.M. Disorders involving calcium, phosphorus and magnesium // Primary Care Clinics in Office Practice, – 2008. 35 (2), – p. 215-237.

²² Martins, J.M., Aranha, P. Bone turnover and bone mineral density in old persons with type 2 diabetes // Journal of Clinical and Translational Endocrinology, – 2018. 24 (14), – p. 12-18.

увеличением уровня гликемии и HbA1c у пациенток наблюдалось понижение уровня K^+ , с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = -0,309$, $p = 0,02$) и ($r = -0,483$, $p=0,002$). По-видимому, у инсулина есть определенный механизм регулирования диапазона значений калия, который не связан с его способностью поддерживать глюкозу в нормальном диапазоне.²³

У пациентов с СД типа 2 установлены значимо более высокие значения содержания Na в сыворотке крови в сравнении с группой контроля. У мужчин изменение концентрации Na в сыворотке крови наблюдалось в 2 раза чаще, чем у женщин. У женщин в постменопаузе уровень Na при СД типа 2 был значимо выше, чем в пременопаузе.

У пациентов с большей длительностью СД типа 2, ожидаемо, отмечались относительно более высокие показатели креатинина и меньшая СКФ. Так, с увеличением длительности сахарного диабета у пациентов наблюдалось снижение СКФ, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = -0,360$, $p = 0,001$). У пациентов с СД типа 2 выявлена статистически значимая, слабой тесноты положительная связь уровня креатинина с возрастом больных СД типа 2, с коэффициентом ранговой корреляции ($r = 0,338$, $p = 0,001$). Определена положительная статистически значимая связь между уровнем гликемии и креатинина, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = 0,222$, $p = 0,001$). Также, определена отрицательная статистически значимая связь между уровнем гликемии и СКФ, с коэффициентом ранговой корреляции ($r = -0,171$, $p = 0,04$). Статистически значимая отрицательная связь выявлена между уровнем С-пептида и креатинином, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = -0,338$, $p = 0,006$). Также, определена отрицательная статистически значимая связь между уровнем мочевины и СКФ, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = -0,245$, $p = 0,02$) и между СКФ и b-СТх, с коэффициентом ранговой

²³ Nguyen, T.Q., Maalouf, N.M., Sakhaee, K. [et al.] Comparison of insulin action on glucose versus potassium uptake in humans // Clinical Journal of the American Society of Nephrology, – 2011. 6 (7), – p. 1533-1539.

корреляции по Спирмену ($r = -0,203$, $p = 0,01$). У пациентов с СД типа 2 выявлена статистически значимая отрицательная связь концентрации альбумина с уровнем гликемии, HbA1c и мочевины, с коэффициентом ранговой корреляции равным ($r = -0,244$, $p = 0,03$), ($r = -0,380$, $p = 0,001$) и ($r = -0,304$, $p = 0,04$). Также, у пациентов с СДТ2 выявлена статистически значимая положительная связь уровня альбумина со СКФ, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = 0,283$, $p=0,01$).

4.1.3. Оценка состояния секреции кальцийрегулирующих гормонов при СД типа 2

Значения витамина D как у больных с СД типа 2 были статистически значимо ниже значений у контрольной группы ($p < 0,005$). С увеличением длительности заболевания отмечается снижение концентрации витамина D. Также, результаты анализа подтвердили наличие связи между уровнем витамина D и С-пептидом в крови у больных СД типа 2 ($r = 0,299$, $p = 0,04$). Относительное снижение значений ионизированного кальция у лиц с СД типа 2 может быть связано с инсулинорезистентностью, на что косвенно указывает данная корреляционная связь. Очевидно это связано с тем, что секреция инсулина в ответ на повышенную концентрацию глюкозы в плазме, является Ca^{2+} зависимым процессом, а так как снижение концентрации витамина D влияет и на концентрацию кальция, то данный процесс, как следствие, может оказывать воздействие и на механизмы высвобождения инсулина (Рисунок 3).²⁴

Витамин D, оказывает стимулирующее влияние на процессы формирования и резорбции кости. Анализ данных выявил значимую положительную корреляцию между уровнем маркера формирования кости P1NP и витамином D ($r = 0,300$, $p = 0,002$).

Выявлены менее высокие значения кальцитонина в крови у пациентов с СД типа 2 в сравнении с показателями пациентов при СД типа 1. Анализ значений кальцитонина в зависимости от

²⁴ Nada, A.M., Shaheen, D.A. Cholecalciferol improves glycemic control in type 2 diabetic patients: a 6-month prospective interventional study // Therapeutics and Clinical Risk Management, – 2017. 2017 (13), – p. 813-820.

состояния репродуктивной системы показал, что у женщин в постменопаузе уровень кальцитонина при СД типа 2 был статистически значимо выше, чем в пременопаузе ($p < 0,05$). Очевидно, снижение уровня эстрогенов вызывает резистентность к инсулину на фоне гиперинсулинемии, при которой растет концентрация сывороточного кальция, которая в свою очередь стимулирует выработку кальцитонина в результате чего, увеличивается экскреция кальция с мочой.²⁵

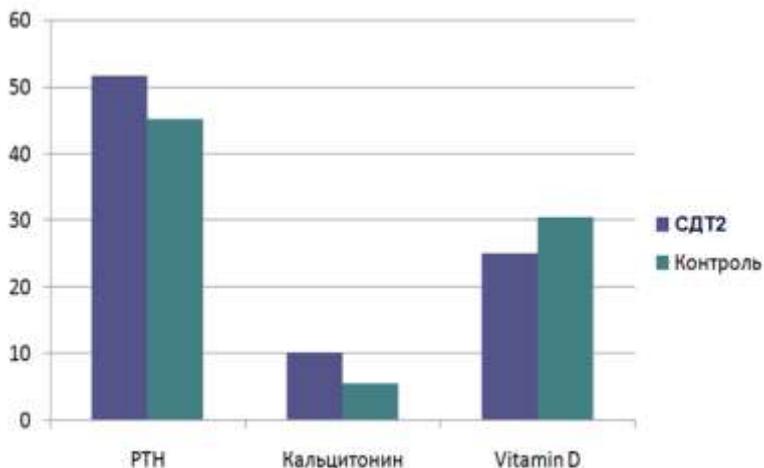


Рисунок 3. Изменения в обмене РТН, СТ и витамина D у пациентов с СД типа 2 и группы контроля

Значения РТН в крови у больных СД типа 2 были статистически не значимо, в пределах референсных значений выше значений контрольной группы ($p < 0,05$), что, возможно, связано с гиперинсулинемией. При СД типа 2 у мужчин уровень РТН был выше, чем у женщин ($54,28 \pm 2,57$ и $50,18 \pm 1,71$ пг/дл соответственно). Данные исследования указывают на наличие связи концентрации РТН у больных СД типа 2 с Ca^{2+} и витамином D ($r = -0,357$, $p = 0,003$) и ($r = -0,364$, $p = 0,001$). У пациентов с СД

²⁵ Afsar, B., Karaca, H. The relationship between insulin, insulin resistance, parathyroid hormone, cortisol, testosterone, and thyroid function tests in the presence of nephrolithiasis: a comprehensive analysis // Central European Journal Urology, – 2014. 67 (1), – p. 58-64.

типа 2 уровень РТН в сыворотке был также связан с индексом НОМА-IR, на это указывает слабо выраженная связь ($r = -0,273$, $p = 0,01$), что, возможно, связано с влиянием РТН на высвобождение инсулина поджелудочной железой и способностью его воздействовать на метаболизм инсулина и глюкозы. Предположительно, развитие инсулинорезистентности связано с действием РТН на снижение экспрессии белка GLUT4 и рецептора инсулина IRS-1.²⁶ Выявленная значимая обратная связь концентрации РТН с маркера формирования кости P1NP ($r = -0,327$, $p = 0,002$) и прямая с b-СТХ ($r = 0,434$, $p = 0,001$).

С увеличением длительности заболевания отмечается повышение концентрации СТ статистически значимое, согласно критерию Спирмена с коэффициентом корреляции ($r = 0,430$, $p = 0,001$). Обнаружена четкая взаимосвязь между степенью компенсации СД и уровнем кальцитонина, с коэффициентом корреляции ($r = 0,237$, $p = 0,04$). Также, у больных СДТ2 была установлена положительная, статистически значимая связь ($r = 0,320$, $p = 0,006$) между уровнем СТ и креатином и отрицательная, умеренной тесноты связь уровня СТ со СКФ согласно критерию Спирмена, с коэффициентом корреляции ($r = -0,390$, $p = 0,001$). Выявлена прямая умеренная связь между сывороточной концентрацией РТН и СТ, с коэффициентом ранговой корреляции ($r = 0,536$, $p = 0,001$). У больных СД типа 2 с длительностью заболевания более 10 лет отмечалась умеренная связь уровня СТ и значений индекса НОМА-IR, с коэффициентом ранговой корреляции ($r = 0,615$, $p = 0,03$).

4.1.4. Параметры маркеров костного ремоделирования в оценке процессов репаративного остеогенеза при сахарном диабете типа 2

У пациентов с СД типа 2 значения маркера формирования кости P1NP были сопоставимы со значениями контроля. Результаты нашего исследования показали, что уровень HbA1c у

²⁶ Szymczak-Pajor, I., Drzewoski, J., Sliwiska, A. The molecular mechanisms by which vitamin d prevents insulin resistance and associated disorders // International Journal of Molecular Sciences, – 2020. 21 (18), – p. 6644.

пациентов с СД типа 2 имеет отрицательную корреляцию с маркером формирования кости P1NP ($r = -0,254$, $p = 0,01$).

Значения маркера резорбции кости b-СТх у пациентов с СД типа 2 были выше по сравнению с контролем, что свидетельствует об усилении костной резорбции. Полученные результаты свидетельствуют о повышении маркера костной резорбции b-СТх у 25% пациентов с СД типа 2, у женщин в 1,5 раза выше, чем мужчин; а также несогласованности изменений процессов костного ремоделирования, с преимущественным изменением показателя костной резорбции, определяемым в 13% случаях при СД типа 2. Пациенты с СД типа 2 имели более низкие значения маркера костной резорбции b-СТх и относительно более высокий уровень маркера образования кости P1NP, что отражает меньшую выраженность изменений метаболизма костной ткани в сравнении с пациентами с СД типа 1, независимо от возраста и продолжительности заболевания.

У женщин с СД типа 2 в пре- и постменопаузе оценка маркеров костного метаболизма, выявила снижение костеобразования на 18,3%, а также повышение костной резорбции у 5,8%; также, у пациенток с СД выявлена несогласованность изменений процессов костного ремоделирования, с преимущественным снижением костеобразования, в условиях неизменной костной резорбции, определяемой в 94,2% случаев.

При СД типа 2 выявлена отрицательная связь между уровнем альбумина и маркером резорбции кости b-СТх ($r = -0,387$, $p = 0,001$). Возможно, отчасти обратная связь между маркерами костного ремоделирования и функцией почек связана со способностью почек элиминировать их, тем самым очищая кровь, и, следовательно, повышение уровня b-СТх ожидаемо по мере снижения СКФ. Таким образом, результаты исследования показывают, что снижение в пределах референсных значений СКФ является независимым фактором риска перелома при сахарном диабете, на что может указывать выявленная в исследовании отрицательная корреляция СКФ и уровня b-СТх ($r = -0,203$, $p = 0,01$). Выявлен повышенный ИМТ у лиц с низким значением

сывороточного маркера резорбции кости b-СТх. При СД типа 2 значимые корреляции наблюдались между маркером резорбции кости b-СТх, значением индекса массы тела (ИМТ) и концентрацией инсулина ($r = -0,163$, $p = 0,04$). Анализ данных не выявил достоверного изменения значений ALP у пациентов с СД типа 2.

Результаты проведенного анализа выявили менее значимое изменение маркеров ремоделирования кости у пациентов с СД типа 2 по сравнению с СД типа 1. При СД типа 2 определено менее выраженное, чем при СД типа 1 повышение активности маркера резорбции кости, тогда как маркер формирования не отличался от значений группы контроля. Это свидетельствует о разнонаправленности патофизиологических процессов при диабетической остеопатии в зависимости от типа СД.

4.2. Оценка состояния минеральной плотности костей осевого и аппендикулярного скелета у больных с сахарным диабетом типа 2 по данным двухэнергетической абсорбциометрии

Средние значения T-критерия (T-score), характеризующего BMD в сравнении с контрольной группой в области позвоночника и шейного отдела бедренной кости указаны в таблице (таблица 2). Данные о состоянии репаративного остеогенеза, в частности, о значениях BMD измеряемых методом DXA при СД типа 2 остаются неоднозначными.²⁷ Результаты данного исследования свидетельствуют о более высокой вероятности развития остеопоротических переломов по результатам изменений T-критерия у пациентов с СД в области поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и шейки бедренной кости, в тоже время выявлен меньший риск развития перелома по результатам определения BMD в области проксимального отдела бедренной кости (Рисунок 4).

В настоящем исследовании выявляемость низкой BMD по результатам изменений T-критерия составила у пациентов с СД

²⁷ Merlotti, D., Gennari, L., Dotta, F. [et al.] Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes // Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD, – 2010. 20 (9), – p. 683-690.

типа 2 в области L1-L4 (44%; в контрольной группе - 26%) и в области шейки бедренной кости (36%; в контрольной группе - 22%), в тоже время выявлен меньший риск развития перелома по результатам снижения BMD в области проксимального отдела бедренной кости (31%; в контрольной группе - 20%). Эти результаты были аналогичны тем, что описаны у Chen Hl. et al.²⁸ Данные Sta R. et al.²⁹, также указывают на увеличение частоты выявляемости изменений BMD при СД типе 2 в сравнении с общей популяцией.

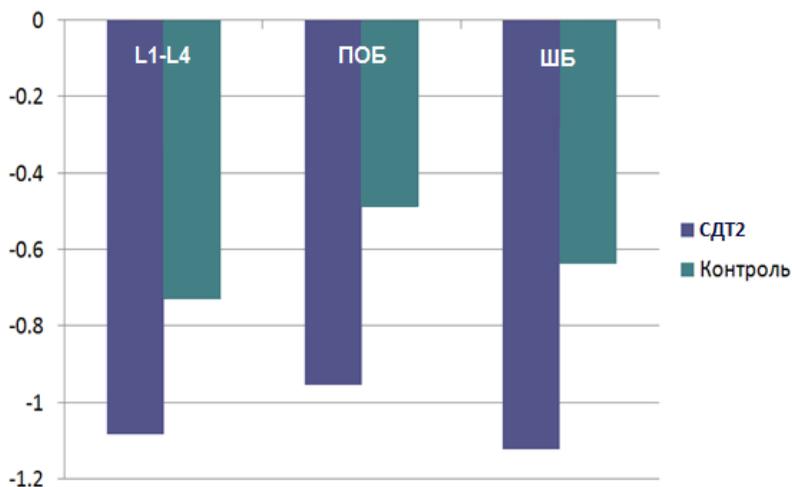


Рисунок 4. Изменения BMD по T-критерию области L1-L4, ПОБ и ШБ у пациенток с СД типа 1, СД типа 2 и группы контроля

Противоречия по данным у пациентов с СД типа 2, приведенным у разных авторов, вероятно, могли быть связаны с влиянием сложных патогенетических механизмов, включая возраст, длительность, тяжесть течения и способы лечения

²⁸ Chen, G., Deng, C., Li, Y.P. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation // Journal of Medical Systems, – 2019. 43 (4), – p. 1-8.

²⁹ Sta Romana, M., Li-Yu, J.T. Investigation of the relationship between type 2 diabetes and osteoporosis using Bayesian inference // Journal of Clinical Densitometry, – 2007. 10 (4), – p.386-390.

сахарного диабета типа 2. Хотя связь между остеопорозом и СД типа 2 остается окончательно не выясненной, пациенты при нем подвергаются в 2 раза большему риску переломов.³⁰

Изолированное изменение либо в позвонках, либо в бедренной кости по данным денситометрии было выявлено в 44% при СД типа 2. Соответственно в 18% случаев были изменения как в позвоночнике, так и в бедренной кости. Таким образом, в случае измерения ВМД только одной зоны часть пациентов могут подвергнуться риску ошибочной диагностики. Полученные результаты свидетельствуют об изменениях ВМД как осевого, так и аппендикулярного скелета у пациентов с СД типа 2. Соответственно, с увеличением длительности заболевания происходит постепенное снижение минеральной плотности костной ткани позвоночника. Подобные результаты получены и при проведении корреляционного анализа между длительностью СД типа 2 и снижением Т-критерия ВМД в области проксимального отдела бедра и шейки бедренной кости. У пациентов с сахарным диабетом типа 2 выявлена отрицательная корреляционная связь, с высокой статистической значимостью ($r = - 0,447$, $p = 0,001$) и ($r = - 0,434$, $p = 0,001$). Отклонения в минерализации костной ткани, реактивность которых зависела от длительности основного процесса отчетливее всего прослеживалась в поясничном отделе позвоночника у мужчин с СД типа 2 в сравнении с мужчинами группы контроля.

У больных с СД типа 2 остеопороз выявлялся только в 13% случаев и значительно чаще, отмечалась остеопения. При этом у мужчин с СД типа 2 выявлена прямая корреляция между изменением Т-критерия, измеренного в области поясничного отдела позвоночника и индекса массы тела (ИМТ). У пациентов с СД типа 2, также выявлена статистически значимая отрицательная зависимость между Т-критерием в области L1-L4 и b-СТХ ($r = - 0,231$, $p = 0,02$).

³⁰ Montagnani, A. Osteoporosis and risk of fracture in patients with diabetes: an update / A. Montagnani, S. Gonnelli, M. Alessandri [et al.] // Aging Clinical and Experimental Research, – 2011. 23 (2), – p. 84-90.

При СД типа 2 выявлена положительная корреляционная связь между уровнем С-пептида и Т-критерием в области L1-L4 ($r = 0,346$, $p = 0,02$) и шейки бедренной кости ($r = 0,481$, $p = 0,002$). Существование положительной связи между ИМТ и минеральной плотностью кости подтверждают и данные других авторов.³¹

Проведенное исследование показало несколько иной характер изменений при СД типа 2, чем в группе контроля. Так, в области L1-L4 и проксимальном отделе бедренной кости Т-критерий BMD у мужчин статистически значимо не отличался от данных показателей у женщин. Однако, у мужчин при СД типа 2 были выявлены меньшей интенсивности изменения Т-критерия в области шейки бедренной кости, чем у женщин ($p < 0,05$). У женщин Т-критерий BMD в области шейки бедренной кости был снижен в 46% случаев, у мужчин в 21% случаев. По результатам среднего значения Т-критерия было определено, что у мужчин при СД типа 2 в сравнении с контрольными мужчинами костная плотность в исследуемых зонах была значимо снижена. Данная детерминанта выраженнее всего прослеживалась в поясничном отделе позвоночника у мужчин с СД типа 2 в сравнении с мужчинами группы контроля.

При СД типа 2 количество случаев остеопороза в позвонках (L1-L4) у женщин значительно превышало изменения у мужчин (10% и 2% соответственно), также как в проксимальном отделе и в шейке бедренной кости (12% и 0%; 8% и 2% случаев). Остеопения в позвонках у мужчин была выявлена в 37% случаев, у женщин в 51%, а в области проксимального отдела бедренной кости остеопения при СД типа 2 выявлена у 33% мужчин и у женщин в 55% случаев. В области шейки бедренной кости остеопения у мужчин при СДТ2, выявлена у 20%, в то время как у женщин в 70% случаев.

При СД типа 1 биохимические маркеры костного ремоделирования, как и рентгеноosteоденситометрия являются

³¹ Miazgowski, T. Serum adiponectin, bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with newly diagnosed Type 2 diabetes: a 12-month followup / T. Miazgowski, M. Noworyta-Ziętara, K. Safranow [et al.] // Diabetic Medicine, – 2012. 29 (1), – p. 62-69.

достоверными, информативными показателями состояния костного метаболизма. Однако, костные маркеры могут быть более значимыми в отдельных случаях для оценки состояния костной ткани, когда измерение BMD слабо информативно, в частности, на начальных этапах СД типа 2.

ГЛАВА V. РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Наличие широкого спектра лабораторно-инструментальных методов анализа вызывает необходимость обработки большого диапазона данных, что создает множество трудностей для врачей на этапе диагностирования и прогнозирования. В этой связи, в клинических исследованиях все более широкое применение находят интеллектуальные системы поддержки принятия решений (СППР), целью которых является помощь клиницистам в понимании заболевания и планировании его лечения.

Развитие направления интеллектуальных СППР в медицинской диагностике связано с тем, что процессы, протекающие в биоорганизмах очень сложны, характеризуются высокой степенью неопределенности, и как следствие трудноформализуемы. Системы, создаваемые на основе классических математических методов (в том числе и теории вероятности) в подобных случаях являются неэффективными вследствие большой размерности и одновременно низкой адекватности заложенных в них моделей.

Результаты применения систем диагностики, использующие методы искусственного интеллекта выявили их широкие возможности и высокую эффективность в установлении связей между данными клинических, инструментальных исследований и симптоматикой заболевания в комплексе, что позволяет считать подобные системы практическим инструментом для врача при

анализе и осмыслении комплексных клинических данных по широкому спектру медицинских проблем.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что, за счет повышения эффективности применяемых в клинической диагностике СППР, последние становятся все более востребованным инструментарием для выработки индивидуальных подходов и корректировок для диагностики и определения прогнозов при ряде заболеваний, и в итоге выработке оптимальной тактики лечения за счет более точного и быстрого анализа сложных системных, взаимовлияющих процессов в организме, с учетом того факта, что проведение активного эксперимента на живом организме исключается, а позднее диагностирование чревато развитием необратимых процессов.

Все это, а также способность к самообучению определило выбор нейронных сетей в качестве основы для создания системы поддержки принятия решений в диагностике клинко-патогенетических особенностей костного ремоделирования при сахарном диабете.

На базе анализа показателей, влияющих и связанных с костным метаболизмом по результатам клинического исследования была разработана и применена специализированная программа на основе искусственной нейронной сети (ANN), предоставляющая клиницисту возможность своевременно и обоснованно принять верное решение, касательно сдвигов костного ремоделирования, для выявления пациентов с возможными деструктивными изменениями костной ткани из числа больных СД.

Далее описывается методика построения, структура, основные параметры диагностической системы, использующей информацию о приеме из электронных медицинских записей, генерирующую модель развития риска остеопороза у больных СД, с целью повышения уровня обоснованности принимаемых клиницистами диагностических решений и снижения случаев диагностических ошибок.

5.1. Разработка методики построения и структуры нейросетевой модели развития риска остеопоротических изменений в костной ткани у больных сахарным диабетом

На основе результатов представленного выше исследования была поставлена задача создания модели для системы поддержки принятия решений в области диагностики изменений костного ремоделирования при сахарном диабете: дать прогноз значений показателей костного метаболизма (общая щелочная фосфатаза, N-концевой пропептид проколлагена I типа, C-терминальный телопептид продукт деградации коллагена I типа, T-критерий BMD зоны поясничного отдела позвоночника, Z-критерий BMD зоны поясничного отдела позвоночника) у конкретного пациента, на основе исходных данных (длительности диабета, значений гликозилированного гемоглобина, СКФ, ионизированного кальция, паратирина, витамина D и пр).

Функционирование предлагаемой СППР заключается в кластеризации показателей, необходимых для скрининга больных с остеометаболическими изменениями из общего числа пациентов с сахарным диабетом на основе биомедицинских данных. Математическая модель данного процесса сводится к Байесовскому регуляризационному алгоритму с введенным набором исходных данных, который помогает свести к минимуму ошибки в прогнозировании для выявления пациентов с риском развития диабетической остеопатии. Алгоритм обучения используется для настройки динамически построенной нейросети, что приводит к минимизации ошибок путем ее непрерывного обучения, до достижения оптимального уровня адекватности. Выполнение подхода проверяется путем проведения тестирования с использованием данных сравнительного исследования, составляющих тестовый набор, используемый только для оценки производительности, когда обучение завершено. Производительность нейронной сети измеряется по принципу определения чувствительности к различным алгоритмам обучения.

Моделирование и внедрение самообучающейся системы прогнозирования на основе аппарата нейронных сетей для

интеллектуальной СППР, диагностирующей клинико-патогенетические особенности костного ремоделирования при СД, предполагает разработку методики, состоящей из: постановки задачи, подготовки входных данных, создания и обучения сети, доучивания и в случае необходимости, перепроектирования на основе оценки адекватности экспертом (клиницистом) и собственно диагностирования.

Построение самообучающейся системы прогнозирования на основе нейронных сетей для интеллектуальной СППР включает следующие 5 этапов:

Этап 1. Постановка задачи. Данный этап включает формирование цели функционирования системы, формат представления прогнозируемых данных и является прерогативой клиницистов.

Этап 2. Формирование и структуризация входных данных. На этом этапе производится:

- анализ и выбор входных параметров по критерию максимального охвата диагностируемого процесса;
- предварительная обработка данных, а именно их нормализация.

Правильность подбора данных, их структурированность заметно влияют на адекватность модели, а следовательно и на точность результатов диагностики.

Этап 3. Моделирование и обучение нейросети. На данном этапе врачом-клиницистом осуществляется формирование обучающей выборки, определение стартовых параметров и производится инициализация нейронной сети. Процесс моделирования сводится к этапам: 3.1 Задание вида нейронной сети; 3.2 Задание схемы подачи обучающих данных; 3.3 Включение или выключение нормирования входных данных в диапазоне $[-1,1]$ с целью унифицировать представление информации внутри нейросетевой модели и поэтому освобождает необходимость контролировать диапазоны числовых значений клинических данных; 3.4 Определение оптимального числа нейронов, которое во многом зависит от решаемой задачи,

определяется в результате прогонки тестовых задач по принципу от простого к сложному; 3.5 Определение оптимального числа нейронов, на которые подается один входной сигнал, что в итоге влияет на качество обучения. Обучение нейросети проводится автоматически. Оценка результатов проводится врачом-клиницистом. При этом важно избежать «перетренировки» модели, так как такая сеть хорошо запоминает тестовый набор, но неспособна дать адекватный ответ на новые данные. Ошибки в обучении могут быть следствием следующих факторов:

- слишком мало примеров в обучающей выборке.
- тенденциозность самой выборки
- недостаточное количество обучающих параметров в самой выборке, вследствие чего и сеть не может выявить закономерности.
- ошибочный подбор структуры и параметров нейросети.

Этап 4. Доучивание, оптимизация и тестирование нейросети. Данный этап применяется для обеспечения адекватности работы нейросетевой модели.

Этап 5. Создание интерфейса искусственной нейронной сети. После реализации четырех рассмотренных выше этапов, нейросеть готова к последнему этапу – к отработке способов взаимодействия системы с пользователем: числовой форме ввода данных и получению ответа.

Выше описанная методика нейросетевого моделирования была использована при построении СППР для прогнозирования таких показателей, как маркеры костного ремоделирования ткани, минеральная плотность кости, для раннего диагностирования и оценки риска развития диабетической остеопатии, т.е. показателей, используемых для управления диагностическими процессами.

5.2. Практическая реализация и оценка результатов применения нейросетевой модели развития риска остеопоротических изменений в костной ткани у больных сахарным диабетом

Реализация нейросетевой модели осуществлена с помощью программного комплекса MATLAB R2015b (подсистема Neural

Network Toolbox).³² Для удобства пользователей системы был создан визуальный интерфейс (Рис.5).

Этот визуальный интерфейс позволяет пользователю напрямую использовать систему. Интерфейс был запрограммирован с помощью инструмента GUIDE из MATLAB 8.6 (R2015b).

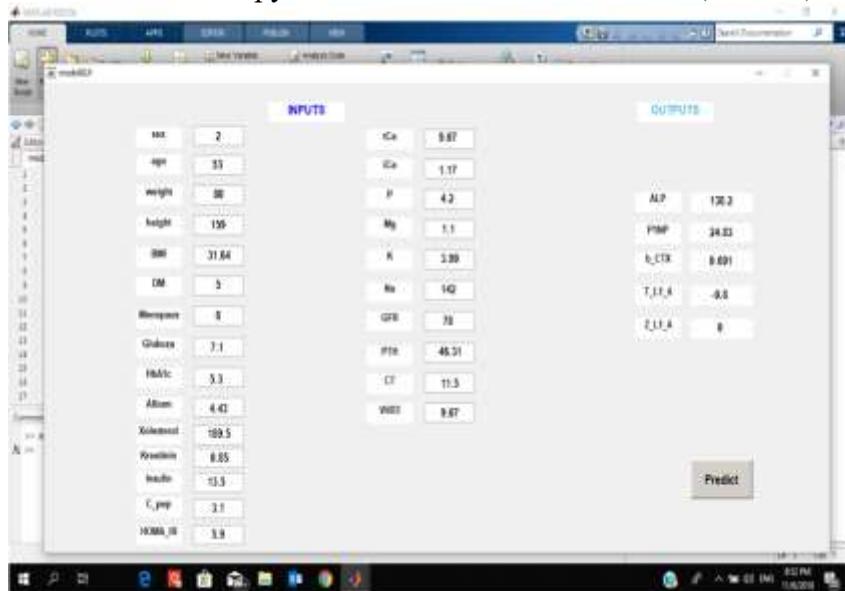


Рисунок 5. Система Поддержки Принятия Решений для клинической диагностики и прогнозирования (интерфейс программы)

Благодаря данному визуальному интерфейсу пользователь может:

1. Ввести всю информацию о проблеме.
2. Дать субъективную оценку каждой входной переменной.
3. Проанализировать взаимосвязь между различными факторами входного сигнала и тем, как различные комбинации входных факторов могут изменять выход системы.
4. Получить вероятность наличия любой рассматриваемой ошибки (диагностики).

Вход и выход нейронной сети при обучении формиро-

³² MathWorks. MATLAB, - 2017. URL: www.mathworks.com

вались следующим образом: используя материалы исследований, а также данные клинического обследования, была сформулирована постановка задачи для создания модели для СППР в диагностике, посредством прогнозирования значений показателей: ALP, P1NP, b-СТх, Т-SD (L1-L4), Z-SD (L1-L4) у конкретного пациента, учитывая 25 измерений: пол, возраст, вес, рост, ИМТ, тип сахарного диабета, длительность менопаузы, глюкоза, HbA1c, альбумин, холестерол, креатинин, инсулин, С-пептид, НОМА-IR, tCa, Ca²⁺, P⁺, Mg²⁺, K⁺, Na⁺, скорость клубочковой фильтрации, РТН, СТ, витамин D.

Для анализа связи между входными переменными нейронной сети с маркерами костного метаболизма и BMD, была проведена оптимизация конструкции на основе планирования исследования (используемая в детерминированном методе).

Разработанный метод прогнозирования значений показателей характеризующих качественное и количественное состояние кости на основе анализа ряда лабораторных данных, направлен на раннее выявление риска развития диабетической остеопатии. Анализ включал моделирование связей между клинико-лабораторными маркерами сахарного диабета, рядом гормонов, показателями функционального состояния почек, ионным балансом крови и маркерами костного ремоделирования, а также данными рентгеностеоденситометрии пациента. Эти переменные, а также такие факторы как возраст, пол, рост, индекс массы тела, продолжительность менопаузы у женщин, тип и длительность сахарного диабета и т.д., были обработаны с целью определения их значимости и включены в модель в качестве входных переменных. В качестве выходных переменных использовались BMD, измеренная методом рентгенденситометрии и маркеры костного ремоделирования.

Для первичного обучения модели использовались данные лабораторных и инструментальных исследований 317 пациентов. При данных настройках векторы входа и векторы выхода спонтанно делятся на три набора определенным образом: 70% используется для обучения, 15% применяется для проверки тех данных, которые

сеть обобщает, когда прекращается обучение до переобучения, последние 15% используются как полностью независимый тест обобщения сети. Первая оценка системы была проведена путем сравнения алгоритма автоматической диагностики с известными примерами случаев нарушений ремоделирования костной ткани при сахарном диабете. В результате этой оценки были внесены некоторые корректировки в правила для повышения эффективности системы. Топология модели состояла из входного слоя, скрытого слоя и выходного слоя. Модель с окончательными параметрами была обучена с использованием данных 80% пациентов из базы данных, выбранной случайным образом. Данные остальных 20% пациентов были использованы для проверки результатов. Среднее значение абсолютной погрешности измерений у этих пациентов составило 2,09%. В результате были внесены некоторые корректировки в настройки модели для повышения ее адекватности. Дальнейшее дообучение достигалось в ходе ее практической эксплуатации. Процесс обучения продолжался до уменьшения ошибок для всех примеров и останавливался в момент, когда начинала возрастать ошибка в контрольном образце.

Разработанная СППР апробировалась в условиях клинической практики в качестве инструмента для оказания помощи клиницистам в диагностике сдвигов метаболических процессов в костной ткани у 28 пациентов с СД типа 1 и 2 в возрасте от 40 до 70 лет. В результате, у 7 из них были диагностированы изменения, свидетельствующие о наличии диабетической остеопатии.

Доказана практическая эффективность построенной математической модели и разработанной на ее основе интеллектуальной СППР, которая позволила прогнозировать состояние ВМД и значения маркеров костного ремоделирования при диабете на основе анализа ряда лабораторных показателей. СППР на основе биомедицинских данных кластеризовала показатели, необходимые для скрининга больных с остеометаболическими изменениями из общего числа пациентов с сахарным диабетом.

Предложено применение разработанной интеллектуальной СППР в учебном процессе благодаря возможностям демонстрировать взаимосвязь между различными факторами и тем, как это влияет на постановку диагноза.

Настоящее исследование позволило сконструировать диагностический алгоритм, позволяющий стратифицировать пациентов с нарушениями метаболизма костной ткани при сахарном диабете. Результаты анализа выявили информативные при сахарном диабете показатели, косвенно указывающие на состояние костного ремоделирования, позволяющие определить относительно ранние проявления диабетической остеопатии в условиях отсутствия прямых сведений о состоянии минеральной плотности костной ткани и маркеров костного ремоделирования. Построена интеллектуальная система поддержки принятия клинических решений направленная на раннее диагностирование нарушений костного ремоделирования у пациентов с сахарным диабетом.

Искусственные нейронные сети демонстрируют способность моделировать сложные отношения между переменными для идентификации групп с риском развития остеопороза или переломов из общей категории лиц больных сахарным диабетом. Сравнительный анализ данного подхода с традиционными показал, что значения, полученные с помощью нейросетевой модели диагностирования, воспроизводят картину клинического исследования с высокой степенью адекватности, что позволяет выстраивать диагностический алгоритм для стратификации пациентов с нарушениями метаболизма костной ткани на фоне диабета. Данное исследование демонстрирует пользу разработанного метода на основе построения интеллектуальной СППР для изучения взаимосвязи между входными переменными, связанными с сахарным диабетом и минеральной плотностью кости, а также маркерами костного ремоделирования.

Индивидуальный подход к диагностике с использованием гибридных технологий для обработки больших массивов данных, увеличения эффективности прогнозирования в рамках персонализированной медицины может дать индивидуальный

прогноз для конкретного больного с использованием ANN.

Анализ данных свидетельствует о том, что искусственные нейронные сети могут также применяться на уровне принятия решений в сфере прогнозирования. Мы обнаружили, что решения на основе ANN, применяемые на уровне принятия решений, предполагают перспективу его использования в ситуациях, связанных со сложной, неструктурированной или ограниченной информацией. Своевременное внедрение разработанной методики комплексного диагностирования нарушений метаболизма костной ткани при СД, позволит прогнозировать прогрессирование данного осложнения и снизить риск развития низкотравматических переломов.

ВЫВОДЫ

1. При сахарном диабете типа 1 и 2 костное ремоделирование значимо связано с компенсацией, определяемой по уровню гликогемоглобина, длительности сахарного диабета, особенностям нарушения инсулиновой секреции ($p < 0.05$). Данные предикторы способны оказывать отрицательное воздействие на процессы репаративного остеогенеза [3,4,9,10,13,14,15,21,22,32,34,35].
2. Выявлены референсные значения общего кальция, контрастирующие с низкими концентрациями ионизированного кальция в сыворотке крови. Отличительной характеристикой части больных диабетом с вторичным гиперпаратиреозом, является установленное нарушение минерального гомеостаза со снижением сывороточных значений магния. Увеличение концентрации РТН при сахарном диабете, связано со структурно-функциональными изменениями кости с преобладанием резорбтивных процессов, что подтверждает прямая корреляция между уровнем РТН и b-СТх [12,17,25,41,46,49,54].
3. Результаты скрининга показали снижение маркера костеобразования PINP у пациентов с СДТ1 на 16%, с СДТ2 - на 12% в сравнении с группой контроля. При этом, у 32% пациентов с СДТ1 и 25% с СДТ2 отмечается повышение

- концентрации маркера костной резорбции b-СТх, у женщин в 1,5 раза больше, чем мужчин; в 28% случаев при СДТ1 и в 13% - при СДТ2 выявлена несогласованность процессов костного ремоделирования, с преимущественным изменением концентрации маркера костной резорбции [1,2,5,6,8,42,48,57].
4. При СД типа 2 определено менее выраженное, чем при СД типа 1 усиление активности биохимического маркера остеорезорбции b-СТх, в то время как уровень P1NP сопоставим со значениями контроля. При СД типа 1, напротив, выявлена заторможенность процессов костеобразования по сравнению с СДТ2 и контролем, и активация процессов остеорезорбции. Это позволяет констатировать разнонаправленность патогенетических механизмов прогрессирования остеопатии на начальных этапах СД типа 1 и 2 [7,11,19,23,30,33,65].
 5. Не выявлено существенного изменения значений общей щелочной фосфатазы сыворотки, что указало на ее слабую информативность в качестве костного маркера, вследствие факта выявления у больных сахарным диабетом ряда метаболических изменений, воздействующих на данный показатель [16,18,26,28,37].
 6. При изучении остеометаболизма у больных с СД типа 1 снижение BMD определялось чаще ($p < 0.05$), в сравнении с СД типа 2, и в 50% случаев диагностировалось как остеопороз. У больных с СД типа 2 снижение BMD выявлялось реже, лишь в 13% случаев диагностировался остеопороз и значительно чаще, отмечалась остеопения. Отклонения костной минерализации, обусловленные продолжительностью основного процесса, выявлены в обеих группах (СД типа 1: $r = - 0.239$, $p = 0.03$; СД типа 2: $r = - 0.275$, $p = 0.008$). Отчетливо данная детерминанта прослеживалась в поясничном отделе позвоночника у мужчин с СД типа 1 и 2 [29,38,43,52,58,59,60,70].
 7. При СД типа 1 биохимические маркеры костного ремоделирования, как и рентгеноosteоденситометрия являются достоверными, информативными показателями отража-

ющими состояние костного метаболизма. Биомаркеры костного ремоделирования могут иметь большую значимость в отдельных случаях, для оценки состояния костной ткани, когда измерение BMD недостаточно информативно, в частности, на начальных этапах СД типа 2 [27,53,61,62,66,70].

8. Маркеры ремоделирования кости адекватно предсказывают ранние изменения костного гомеостаза и являются экономически эффективными. Наиболее информативным маркером остеоремоделирования у больных с сахарным диабетом является b-СТх. Совместное использование рентгеностеоденситометрии и маркеров ремоделирования кости, позволяет повысить объективность оценки состояния костной ткани у данной категории пациентов [24,31,44,56,66,69].
9. С целью персонализации диагностики диабетической остеопатии, разработана и применена специализированная биотехнологическая программа компьютерного прогнозирования, на основе одной из разновидностей интеллектуальных систем поддержки принятия решений с использованием искусственных нейронных сетей, которая позволяет проанализировав результаты ряда лабораторных показателей, спрогнозировать значения параметров характеризующих качественное и количественное состояние кости, для выявления пациентов с возможной альтерацией костного метаболизма из числа больных сахарным диабетом [20,39,40,45,47,50,51,55,63,64,67,68].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Частая встречаемость и специфика проявления диабетической остеопатии определили необходимость включения оценки состояния костной ткани в унифицированную программу обследования пациентов с сахарным диабетом.
2. Стратификацию остеометаболических нарушений у больных сахарным диабетом рационально проводить, используя интегральный подход, включающий наряду с денситометрическим исследованием, внедрение в клиническую практику

специфичных и чувствительных биомаркеров отражающих процессы формирования и резорбции кости, что значительно улучшает оценку костного оборота.

3. В проведении рентгеноosteоденситометрии для разрешения задачи предупреждения и начала терапии остеопатии наиболее нуждаются лица с сахарным диабетом типа 1. Денситометрия является малоинформативным методом диагностики начальных проявлений диабетической остеопатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2, вследствие того, что не во всех обстоятельствах регистрирует изменение свойств кости.
4. Следует регулярно измерять уровни ионизированного кальция, фосфата, паратиреоидного гормона и витамина D у лиц со СКФ приближающейся к 60 мл / мин / 1,73 м² или более 120 мл / мин / 1,73 м² (категория G1, G2 или G3).
5. Определение биомаркеров репаративного остеогенеза - ALP и PINP не является выражено информативным для диагностики диабетической остеопатии. Наиболее содержательным лабораторным маркером, выявляющим нарушения остеометаболизма у больных сахарным диабетом, является уровень b-СТх.
6. Больным сахарным диабетом рекомендуется проведение скрининга методом на основе построенной системы поддержки принятия решений на базе искусственных нейронных сетей с целью выявления из общего числа пациентов групп риска с начальными нарушениями репаративного остеогенеза.

Список научных трудов автора, опубликованных по теме диссертации

1. Сафарова С.С. Постменопаузальный метаболизм костной ткани у женщин при сахарном диабете 2 типа // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2008. № 3, – s. 86-90.
2. Сафарова С.С. Остеопенический синдром у женщин с сахарным диабетом 2 типа // “Prof. A.Ə. Axundbəylinin 70 illik yubileyinə həsr olunmuş” elmi konfransın materialları, – Bakı: – 2008, – s. 310-311.

3. Мамедгасанов Р.М., Фаталиева Г.Р., Сафарова С.С. Остеопороз у больных диабетической нефропатией // Ə.М.Əliyevin anadan olmasının 115 illiyinə həsr olunmuş konfrans materialları, –Bakı: – 2012, – s. 176.
4. Сафарова С.С., Таривердива Р.Р., Джафарова З.И. Инсулино-резистентность и метаболизм костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа // Prof. Ə.Т. Ağayevin 70 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, –Bakı: – 2014, – s. 260-263.
5. Мамедгасанов Р.М., Фаталиева Г.Р., Сафарова С.С. Метаболизм костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе // İnsan anatomiyası kafedrasının 95 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq elmi konfransın materialları, –Bakı: – 2014, – s. 225-227.
6. Сафарова С.С. Влияние сахарного диабета 2 типа на костную ткань в период менопаузы // Theoretical and Applied Sciences in the USA: Papers of the 3rd International Scientific Conference (April 11, 2015). Cibunet Publishing. USA, New York, – 2015, – p. 34-37.
7. Сафарова С.С. Диагностические критерии остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2015. № 4, – s. 132-137.
8. Сафарова С.С. Остеопороз при сахарном диабете 2 типа у женщин в постменопаузе // – Bakı: Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, – 2015. № 4, – s. 19-22.
9. Сафарова С.С. Гонадотропины и постменопаузальный остеопороз // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2016. N1, – s. 156-161.
10. Сафарова С.С. Остеопороз: решающая роль возрастного гипогонадизма // – Bakı: Sağlamlıq Jurnalı, – 2016. № 2, – s. 185-188.
11. Safarova S.S. Age influence on features polycystic ovarian on hormonal homeostasis which leading to changes in bone metabolism and development of type 2 diabetes // European Journal of Biomedical and Life Sciences, – 2016. 2, – p. 31-34.

12. Səfərova S.S. Osteoporoz: sümük toxumasının remodelləşdirilmə pozulmalarının korreksiyası // S. Səfərova. Bakı: Dərs vəsaiti, – 2016, – 146 s.
13. Мамедгасанов Р.М., Фаталиева Г.Р., Сафарова С.С. Сафарова С.С. Остеопения у женщин с избыточной массой тела в постменопаузе при сахарном диабете 2 типа // Ә.М. Әliyevin anadan olmasının 120 illiyinə həsr olunmuş konfrans materialları, –Bakı: – 2017, – s. 273-275.
14. Фаталиева Г.Р., Сафарова С.С., Алиева И.Д. Остеопения при сахарном диабете 2 типа у пациентов с диабетической нефропатией // Ә.М. Әliyevin anadan olmasının 120 illiyinə həsr olunmuş konfrans materialları, –Bakı: – 2017, – s. 298-300.
15. Сафарова С.С. Эффект амилина на костную ткань // Казанский Медицинский журнал, – 2017. № 5, – с. 813-816.
16. Сафарова С.С. Значение биохимических маркеров в диагностике нарушений костного ремоделирования у лиц с сахарным диабетом // XX міжнародна конференція «Мульти-модальні Аспекти Вікових Особливостей Профілактики Та Терапії Цереброваскулярних Захворювань», – Україна: 2018, – с. 8.
17. Safarova S.S. Evaluation of bone turnover in type 1 diabetes mellitus // Материалы XXII Международной научной конференции «Онкология – XXI век», VIII Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринологии, Montenegro: – 2018, – с. 169-170.
18. Сафарова С.С. Сахарный диабет и биохимические маркеры костного метаболизма // Тезисы Всероссийский научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы», Санкт Петербург: – 2018, – с. 41.
19. Мамедгасанов Р.М., Фаталиева Г.Р., Сафарова С.С. Анализ костного ремоделирования при сахарном диабете 1 типа // Akademik Zərifə xanım Әliyevanın anadan olmasının 95 illiyinə həsr olunmuş “Səhiyyədə müasir nailiyyətlər” mövzusunda konfransın materialları, Bakı: – 2018, – s. 157-158.

20. Сафарова С.С. Опыт применения алгоритмов прогнозирования для оценки риска нарушений ремоделирования костной ткани при сахарном диабете // Материалы XV Международной научно-практической конференции «Научный форум: инновационная наука», Москва: – 2018, № 6, – с. 33-37.
21. Сафарова С.С. Изменение маркеров костного метаболизма при сахарном диабете типа 2: влияние гликемического контроля // Материалы XIV конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования», Москва: – 2018, № 8, – с. 53-57.
22. Сафарова С.С. Влияние гликемического контроля на изменение маркеров костного метаболизма при сахарном диабете 2 типа // III международная конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», Астрахань: – 2018, – с. 171-173.
23. Safarova S.S. Evaluation of bone turnover in patients with type 1 diabetes mellitus // Journal of Endocrinology and Metabolism, – 2018. 8 (1), – p. 2-5.
24. Сафарова С.С. Оценка метаболизма костной ткани при сахарном диабете 1 типа // Казанский Медицинский журнал, – 2018. № 2, – с. 201-207.
25. Сафарова С.С. Особенности перестройки костной ткани у женщин с сахарным диабетом 1 типа в пери- и постменопаузе // Сибирский Научный Медицинский журнал, – 2018. № 2, – с. 56-61.
26. Safarova S.S. The impact of metabolic change in type 2 diabetes on bone turnover // журнал «Медичні Перспективи», – 2018. № 2, – с. 143-147.
27. Сафарова С.С. Связь изменений костной ткани у женщин в пре- и постменопаузе с сахарным диабетом 2 типа // – Вакі: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2018. № 2, – s. 31-35.
28. Сафарова С.С. Значение биохимических маркеров в диагностике нарушений костного ремоделирования у лиц с сахарным диабетом // Пермский Медицинский журнал, – 2018. № 3, – с. 24-31.

29. Сафарова С.С. Ремоделирование костной ткани при сахарном диабете 1 типа // Бюллетень Сибирской Медицины, – 2018. № 3, – с. 115-122.
30. Сафарова С.С. Метаболизм костной ткани у женщин с сахарным диабетом 1 типа в пери- и постменопаузе // Журнал Акушерство и Гинекология, –2018. № 9, – с. 80-84.
31. Сафарова С.С. Предиктивная ценность оценки биохимических маркеров метаболизма кости и измерений минеральной плотности кости у женщин с диабетом в пре- и постменопаузе // журнал Медицинские Новости, – 2018. № 10, – с. 64-67.
32. Сафарова С.С. Механизмы, связанные с изменением костного метаболизма при сахарном диабете: современная концепция // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2018. № 3, – с. 145-151.
33. Сафарова С.С. Сравнение особенностей костного ремоделирования при сахарном диабете 1 и 2 типа // – Bakı: Sağlamlıq Jurnalı, 2018. № 5, –s.111-116.
34. Сафарова С.С. Роль инсулина в оценке состояния костной ткани при сахарном диабете 2 типа // Georgian Medical News journal, – 2018. № 11, – р. 43-47.
35. Сафарова С.С. Распространенность и детерминанты нарушений костного ремоделирования у лиц с сахарным диабетом // журнал Успехи Геронтологии, – 2018. № 5, – с. 760-766.
36. Сафарова С.С. Патогенетические аспекты костного метаболизма при сахарном диабете // журнал Клиническая Медицина, – 2018. № 5, –с. 707-712.
37. Сафарова С.С. Прогностическая ценность маркеров костного ремоделирования при диабетической остеопатии: связь между костными изменениями и диабетом // журнал Национальное Здоровье, – 2019. № 1, – с. 67-71.
38. Сафарова С.С. Оценка ремоделирования костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Запорожский Медицинский журнал, – 2019. № 1, – с. 60-63.
39. Сафарова С.С. Системы поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей в диагностике нарушений костного метаболизма при сахарном диабете // –

Вакı: Sađlamlıq Jurnalı, – 2019. № 2, – s. 74-80.

40. Сафарова С.С. Применение алгоритмов прогнозирования в оценке риска нарушений ремоделирования костной ткани при сахарном диабете // “АТУ-nun Uşaq cərrahlığı kafedrasının 80 illiyinə həsr olunmuş” Uşaq cərrahlığı üzrə elmi-praktiki konfrans, – Вакı: – 2019, – s. 121-122.
41. Сафарова С.С., Камилова Н.М. Диагностика нарушений костного ремоделирования при сахарном диабете // Материалы XXIII Международная научная конференция «Онкология-XXI век» IX Итало-российская конференция по онкологии и эндокринной хирургии, – Баку: –2019, – с. 161-163.
42. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Влияние сахарного диабета на метаболизм кости // XI-я Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы», – Казань: – 2019, – с. 162-166.
43. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Костный метаболизм при сахарном диабете // III Всероссийская конференция с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции», – Москва, – 2019, – с. 57.
44. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Ассоциация между сахарным диабетом и нарушением ремоделирования костной ткани // 67-я годовичная международная научно-практическая конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее», – Душанбе: – 2019, – с. 188-190.
45. Мамедгасанов Р.М., Фаталиева Г.Р., Сафарова С.С. Системы поддержки принятия решений в скрининг-диагностике изменений биологии кости при сахарном диабете // “АТУ-nun İnsan Anatomiyası və tibbi terminologiya kafedrasının yaradılmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş” Beynəlxalq Elmi Konfrans, – Вакı: – 2019, – s. 132.
46. Сафарова С.С. Диабет и биохимические маркеры костного ремоделирования у женщин в пре- и постменопаузе // III Международный междисциплинарный саммит «Женское здоровье», – Москва: – 2019, – с. 45.

47. Сафарова С.С. Применение искусственных нейронных сетей для выявления изменений костного ремоделирования при сахарном диабете // Международная научно-практическая конференция «Компьютерные технологии и моделирование в экономике, образовании, управлении и технике тенденции и развитие», – Махачкала: – 2019, – с. 232-235.
48. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Диагностика нарушений костного ремоделирования у женщин в пре- и постменопаузальном периоде при сахарном диабете // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, –2019. № 3, – s. 237-241.
49. Safarova S.S. Alterations of bone metabolism in patients with diabetes mellitus // International Journal of Endocrinology, – 2019. 2019, Article ID 5984681, – p. 1-5.
50. Сафарова С.С. Применение искусственных нейронных сетей для выявления изменений костного ремоделирования при сахарном диабете // Медицинский алфавит, – 2019. N 21, – с. 43-46.
51. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Интеграция системы поддержки принятия решений в медицинскую практику на примере прогнозирования риска изменений биологии кости при сахарном диабете // Экология человека, – 2020. N3, – с. 60-64.
52. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Маркёры костного ремоделирования как предикторы метаболических изменений в костной ткани у мужчин с диабетической остеопатией // Научно-практическая ревматология, – 2020. N3, – с. 290-293.
53. Safarova S.S. Bone turnover in Azerbaijani patients with type 2 diabetes // Iranian Journal of Public Health, – 2020. 10 (49), – p. 2014-2015.
54. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Костное ремоделирование у пациенток с сахарным диабетом 1 и 2 типа в пре- и постклимактерическом периоде // Акушерство, гинекология и репродукция, – 2020. N5, – с. 611-618.
55. Мамедгасанов Р.М., Фаталиева Г.Р., Сафарова С.С. Скрининг-диагностика костных изменений при сахарном диабете с использованием системы поддержки принятия решений // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2020. N3, – s. 49-53.

56. Сафарова С.С. Гериатрические осложнения сахарного диабета // Təbabətin Aktual Problemləri “Azərbaycan Tibb Universitetinin təsis edilməsinin 90-illik yubileyinə həsr edilmiş” elmi konfransın materialları, – Bakı: 2020, – s. 213-216.
57. Сафарова С.С. Менопауза и диабет: влияние на метаболизм костной ткани // XXVI Всероссийский конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», – Москва: – 2020, – с. 188-189.
58. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Взаимосвязь остеопатии и инсулинорезистентности у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы общественного здоровья и истории медицины», посвященная 100-летию со дня рождения профессора Н.А. Фроловой, – Тверь: – 2020, – с. 173-176.
59. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Метаболизм костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // «İnsan genetikası və genetik xəstəliklər: problemlər və inkişaf perspektivləri» mövzusunda I beynəlxalq konfrans, – Bakı: – 2020, – s. 52-53.
60. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Метаболизм костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // – Bakı: THE CAUCASUS ECONOMIC & SOCIAL ANALYSIS JOURNAL multidisciplinary journal, – 2020. N2 (36), – s. 23-24.
61. Safarova S.S. Reparative osteogenesis in diabetes mellitus // The first international scientific –practical virtual conference science and technology in modern society: problems, prognoses and solutions, – İzmir: – 2020, – s. 15-17.
62. Safarova S.S. Reparative osteogenesis in diabetes mellitus // Black Sea Scientific Journal of Academic Research, – 2020. N4 (55), – p. 64-66.
63. Safarova S.S. Intelligent Decision Support System for determining the activity of bone metabolism in diabetes // “The 7th International Conference on Control and Optimization with Industrial Applications”, COIA 2020, – Baku: – 2020, – p. 337-339.

64. Safarova S.S., Safarova S.S. Prediction of osteometabolic disorders due to diabetes using decision support systems // 14th International Conference on Applications of Fuzzy Systems, Soft Computing and Artificial Intelligence Tools (ICAIFS 2020): – 2020, – p. 388-394.
65. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Остеопатия как сопутствующее осложнение сахарного диабета // 68-я годовичная международная научно-практическая конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», – Душанбе: – 2020, – с. 222-223.
66. Сафарова С.С. Качественные и количественные показатели диабетической остеопатии при сахарном диабете 2 типа // “ATU-nun 100 illik yubileyinə həsr olunmuş” Beynəlxalq Elmi Konfrans, – Bakı: – 2020, – s. 174.
67. Safarova S.S. Artificial intelligence on the identification of diabetes-related osteometabolic disorders // The Second International Scientific – Practical Virtual Conference “Modern Medicine: Problems, Prognoses and Solutions.”, Azerbaijan, – Baki: – 2020, – p. 12-13.
68. Safarova S.S. Artificial intelligence on the identification of diabetes-related osteometabolic disorders // – Baki: Ambiance in life international scientific journal in medicine, – 2021. – s.73-74.
69. Safarova S.S., Safarova S.S. Impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism: bone remodeling markers and their relationship with bone mineral density // The First International Scientific – Practical Virtual Conference "Clinical Endocrinology and Endocrine system disease: Prognosis, achievement and challenges”, – Baku: – 2021, – p.15-16.
70. Сафарова С.С., Сафарова С.С. Маркеры костного ремоделирования при сахарном диабете 2 типа и их связь с минеральной плотностью костной ткани // VIII Конгресс с международным участием “Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии”, – Москва: – 2021, – с. 71-72.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДО	- диабетическая остеопатия
ОП	- остеопороз
ПОБ	- проксимальный отдел бедренной кости
СД	- сахарный диабет
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СППР	- система поддержки принятия решений
ШБ	- шейный отдел бедренной кости
25(ОН)D ₃	- кальцитриол, витамин D
ALP	- общая щелочная фосфатаза
ANN	- искусственная нейронная сеть (en. Artificial Neural Networks)
BMD	- минеральная плотность костной ткани (en. Bone Mineral Density)
в СТх	- С - терминальный телопептид коллагена I типа (маркер резорбции кости)
Ca ²⁺	- кальций ионизированный
СТ	- кальцитонин
DXA	- двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (en. Dual-energy X-ray Absorptiometry)
HbA1c	- гликозилированный гемоглобин
НОМА-IR	- индекс резистентности тканей к инсулину
K ⁺	- калий
L1-L4	- поясничный отдел позвоночника
Mg ²⁺	- магний
Na	- натрий
P ⁺	- неорганический фосфор
P1NP	- N - терминальный пропептид проколлагена I типа (маркер формирования кости)
PTH	- паратиреоидный гормон (паратирин)
tCa	- кальций общий
T- score	- T- критерий
Z- score	- Z -критерий

Защита диссертации состоится _____ 2021 года
в _____ на заседании Диссертационного совета ВЕД 2.27/2
действующего на базе Азербайджанского Медицинского
Университета

Адрес: AZ 1022, г. Баку, ул. А.Гасымзаде 14 (административный
корпус АМУ, 2 этаж, актовый зал заседания Ученого Совета)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке при
Азербайджанском Медицинском Университете

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на
официальном сайте Азербайджанского Медицинского
Университета

Автореферат разослан по
соответствующим адресам _____ 2021 года.

Подписано в печать: 30.03.2021

Формат бумаги: 60x84^{1/16}

Объём: 76 539 знаков

Тираж: 70 экз.