

Мазуренко Елена Сергеевна

**РИСК ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
У ЛИЦ СТАРШЕ 50 ЛЕТ**

14.01.02 – Эндокринология

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научные руководители: доктор медицинских наук
Рымар Оксана Дмитриевна,
доктор медицинских наук, профессор
Малютина Софья Константиновна.

Официальные оппоненты: **Каронова Татьяна Леонидовна,**
доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург);
Поспелова Татьяна Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск).

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита состоится «31» января 2020 года в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 003.011.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1; <http://www.iimed.ru>)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мустафина С.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет (СД) и остеопороз – хронические заболевания, распространенность которых и связанные с ними осложнения продолжают расти, особенно среди пожилых людей, становясь серьезным финансовым бременем для здравоохранения. К 2017 г. в мире число больных СД составило 425 миллионов человек (IDF Diabetes Atlas – 8th Edition, 2017). Официальный показатель распространенности СД в России на 31.12.2017 г. – 4 498 955 человек (3,06 % населения), из них: СД 2-го типа (СД2) – 92,1 % (4,15 млн чел.) (Дедов И.И. и др., 2018). В Новосибирске, по данным популяционного скрининга 2003-2005 гг., распространенность СД2 в возрасте 45–69 лет составила 11,4 % (Никитин Ю.П. и др., 2012; Мустафина С.В. и др., 2017). Патологические изменения при СД2 затрагивают все системы, включая опорно-двигательный аппарат и костную ткань. Частота переломов бедра у данной категории больных выше, чем в популяции. В ряде исследований определяют повышение минеральной плотности кости (МПК) у больных СД2 (Lipscombe L. et al., 2007; Vestergaard P. et al., 2009). Однако, СД2 внесен в клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу как определенный фактор риска остеопоротических переломов (ОП) проксимального отдела бедра (ПОБ) (Мельниченко Г.А. и др., 2017). Повышение хрупкости костей у больных СД2 может быть связано не только со снижением МПК, но и с нарушением архитектоники костей, изменением процесса костного ремоделирования (Климонтов В.В. и др., 2016). Установлена высокая частота коморбидности тяжелого остеопороза с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) (СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями, саркопенией) (Thayer S.W. et al., 2014). Вероятно, общепринятые факторы риска ХНИЗ, факторы риска падения и другие факторы, ассоциированные с СД, вносят вклад в развитие остеопороза.

Таким образом, определение роли факторов риска ОП у лиц в зависимости от нарушения углеводного обмена (НУО) является актуальным и имеет большое практическое значение в плане профилактики и выбора стратегии лечения.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время известно большое количество клинических факторов риска ОП. Наиболее значимые из них включены в шкалу 10-летнего риска переломов FRAX[®]. Алгоритм FRAX[®] учитывает эпидемиологические ситуации в различных странах или даже внутри одной страны, что повышает точность оценки вычисляемого риска. В основу валидации FRAX[®] для России были положены исследования о распространенности основных остеопоротических переломов (ООП), проведенные в городах Ярославле и Первоуральске. Однако, валидизация FRAX[®] в сибирской популяции не проводилась, а СД2 не учитывается в алгоритме FRAX[®] как фактор риска ОП. Другим способом диагностики остеопороза является определение МПК. В настоящее время есть ряд противоречий, которые касаются состояния МПК и частоты

переломов у лиц, страдающих СД2. В исследованиях все чаще определяют повышение МПК у больных СД2 (Lipscombe L. et al., 2007; Vestergaard P. et al., 2009), тогда как серьезное опасение вызывает повышение риска перелома бедра в 1,3–2,1 раза и риска других ОП в 1,2 раза у этой категории больных, относительно популяции в целом (Fan Y. et al., 2016). Это может свидетельствовать о том, что показатели денситометрии в случае с СД2 недооценивают риск будущих ОП и ставят под сомнение критерии диагностики остеопороза по МПК для лиц с СД2. Таким образом, необходимо провести проверку шкалы FRAX[®] на примере жителей г. Новосибирска, выявить новые наиболее значимые факторы риска ОП у лиц с нарушением и без НУО.

Цель исследования: изучить факторы риска остеопоротических переломов у лиц старше 50 лет в зависимости от нарушений углеводного обмена и валидизировать шкалу FRAX[®] для жителей г. Новосибирска.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту ОП за 12 месяцев у жителей г. Новосибирска старше 50 лет в зависимости от нарушений углеводного обмена.
2. Оценить ассоциации факторов риска ХНИЗ с ОП у лиц старше 50 лет в зависимости от НУО с фокусным анализом переломов дистального отдела предплечья (ДОП).
3. Изучить прочностные характеристики костной ткани по результатам оценки минеральной плотности кости и трабекулярного костного индекса (ТКИ), рассчитать 10-летний риск переломов (FRAX[®]) у лиц 55–84 лет с СД2 и без СД.
4. Ретроспективно оценить диагностическую предсказательную способность шкалы FRAX[®] в оценке 10-летнего риска переломов на примере жителей г. Новосибирска.

Научная новизна. Результаты проведенного исследования впервые в г. Новосибирске выявили высокую частоту ООП, которая составила 3,6 % за 12 месяцев, в том числе – переломов ДОП (3,9 % за 3 года) у лиц старше 50 лет.

Впервые на отечественном уровне систематизированы клинико-лабораторные характеристики лиц с НУО, перенесших ОП. Лица с НУО переносят переломы при бóльших значениях ОТ и триглицеридов (ТГ) крови при наличии артериальной гипертензии (АГ) (у женщин), при курении в прошлом и более высоких значениях индекса массы тела (ИМТ) (у мужчин), чем лица без НУО.

Впервые в России проанализирован широкий спектр факторов риска ХНИЗ применительно к связи с ОП и определена синдемия новых наиболее значимых факторов риска ОП, таких как: падение за последние 12 месяцев, потребление Са в пищу < 1000 мг/день, повышение артериального давления (АД), изменения показателей липидов сыворотки крови (общий холестерин (ОХС)), ТГ, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП)), длительность постменопаузы.

Элементом новизны также является выявление за 10 лет наблюдения высокой и схожей частоты ООП как у лиц с СД2, так и без диабета (у каждого 10-го в обоих случаях). Впервые в России выделены специфичные для женщин факторы риска переломов за 10 лет наблюдения: риск переломов увеличивается в 4 раза при курении в настоящее время, в 2,8 раза при падении в анамнезе, в 2,3 раза при потреблении Са в пищу < 1000 мг/день и уменьшается при увеличении ИМТ.

Получены новые данные, свидетельствующие о том, что у лиц с СД2 при включении МПК в калькулятор FRAX[®] прогнозируемый 10-летний риск переломов был ниже, чем риск по FRAX[®] без учета МПК.

Валидизация 10-летнего риска переломов по шкале FRAX[®] у мужчин и женщин старше 50 лет впервые выполнена в популяции Новосибирска и показала низкую чувствительность (9,1 %) и высокую специфичность (97,1 %). Разработана новая на российском уровне оптимальная «точка вмешательства» ООП, соответствующая показателю 7,65 %, при которой старт терапии наиболее оправдан.

Теоретическая и практическая значимость. Изучен широкий спектр факторов риска ХНИЗ и их ассоциации с ООП, произошедшими за 12 месяцев, 3 года и 10 лет наблюдения в зависимости от НУО. Определена синдемия ряда факторов риска (длительность постменопаузы, ИМТ, уровень АД, табакокурение, потребление алкоголя, потребление Са в пищу < 1000 мг/сут, падения в анамнезе, показатели ХС-ЛПВП, ТГ и ОХС), свидетельствующая о глубоких патогенетических связях ХНИЗ с ОП, что имеет теоретическое значение.

Подтверждена недостаточная информативность МПК в диагностике остеопороза у лиц с СД2, что может быть использовано в практике. Полученные результаты показали низкую чувствительность и высокую специфичность российской версии шкалы FRAX[®], что свидетельствует о необходимости учета дополнительных маркеров ОП. Установленная «точка вмешательства» по FRAX[®] (7,65%), более низкие значения риска FRAX[®] при использовании в расчетах МПК у лиц с СД2, а также выявленная синдемия новых факторов из числа факторов риска ХНИЗ, ассоциированных с ОП, позволят оптимизировать диагностику остеопороза у мужчин и женщин старше 50 лет, значительно удешевив этот процесс.

Положения, выносимые на защиту:

1. В обследованной выборке лиц старше 50 лет выявлена высокая частота основных ОП и переломов ДОП у лиц с нарушением и без НУО, преимущественно у женщин. Частота ОП не различалась у лиц с НУО и без него.

2. Как у женщин, так и у мужчин не получено ассоциаций переломов с уровнем глюкозы плазмы крови и СД2. У всех обследованных риск ООП увеличивался при падениях в анамнезе. Обнаружена связь ОП с липидами сыворотки крови (положительная с ОХС – у лиц обоего пола, с ТГ и ХС-ЛПВП – у мужчин, отрицательная с ТГ – у женщин), с вредными привычками (положительная с потреблением более 30 г этанола за 1 прием у мужчин и табакокурением в настоя-

щее время у женщин), со снижением ИМТ, с повышением АД у мужчин и увеличением длительности постменопаузы и потреблением Са < 1000 мг/сут у женщин.

3. Лица с СД2 имели переломы при больших значениях МПК в ПОБ по сравнению с лицами без СД и не отличались значимо по ТКИ. У лиц с СД2 значения риска FRAX[®] с учетом МПК были ниже, чем FRAX[®], посчитанный без учета денситометрии.

4. Каждый четвертый из обследованных старше 50 лет имел средний, выше среднего или высокий риск ОП по FRAX[®]. Частота ОП у женщин за 10 лет наблюдения увеличивалась по мере возрастания риска FRAX[®], а мужчины, перенесшие ОП, имели стабильно низкие значения риска по FRAX[®]. При валидации FRAX[®] получены чувствительность – 9,1 % и специфичность – 97,1 %. При проведении ROC-анализа площадь под кривой AUC – 0,65. Значение FRAX[®] оптимальной «точки вмешательства» ООП, по данным исследования составило 7,65 %.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки (n=7363). Формирование изучаемой выборки проводилось из когорты жителей г. Новосибирска, сформированной случайным образом и обследованной в рамках международного проекта НАРИЕЕ. Стандартизованные методы исследования, лабораторные исследования с контролем качества по протоколу международного проекта являются свидетельством достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе также использованы современные методы диагностики – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), определение ТКИ. Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS (v.13.0), включала современные методы анализа (логистический регрессионный анализ, ROC-анализ) в соответствии с поставленными задачами. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и российских конгрессах и конференциях в виде устных и постерных докладов: на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 2017 г.), X Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Цивьяновские чтения» (г. Новосибирск, 2017 г.), VIII (XXV) Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (г. Москва, 2018 г.), Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным заболеваниям – WCO-IOF-ESCEO – 2018 (г. Краков, Польша);

WCO-IOF-ESCEO – 2019 г. (г. Париж, Франция), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (г. Санкт-Петербург, 2018 г.), III Российской междисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению» (г. Новосибирск, 2019 г.). Апробация работы состоялась на заседании межлабораторного семинара НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН 2 июля 2019 года (протокол № 2-2019).

Внедрение результатов исследования. Материалы и выводы диссертации используются в работе эндокринологов и терапевтов клиник НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ФГБУ «Новосибирский НИИТО им. Я. Л. Цивьяна», АНО «Клиника НИИТО», а также в учебном процессе – в программах ординатуры, аспирантуры НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, в работе «Школ по остеопорозу».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, среди которых 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 3 – в изданиях, индексируемых базами данных Web of Science и/или Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 147 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список цитируемой литературы включает 206 источников: 33 российских и 173 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 21 рисунком.

Личный вклад автора. Автор осуществляла анализ литературных источников по теме диссертации, участвовала в разработке дизайна исследования, постановке цели, задач, в проведении исследования, сборе первичного материала и выборке пациентов по теме исследования (828 лиц), проводила научный анализ и обобщение полученных данных, статистическую обработку материала с помощью профессионального статистика. Автор в соавторстве написала и опубликовала все печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на материале международного проекта НАPIEE в Новосибирске (Октябрьский и Кировский районы) на базе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (принципиальные исследователи – проф. С.К. Малютина и академик РАН Ю.П. Никитин) (Peasey et al., 2006). В 2003-2005 гг. был проведен базовый скрининг 9360 мужчин и женщин 45–69 лет. Объем выборки определен протоколом проекта. Исследование, проведенное в рамках диссертационной работы, одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 140 от 27.12.2016 г.). Дизайн исследования: кросс-секционное, ретроспективное и исследование по типу «случай-контроль» (рисунок 1).

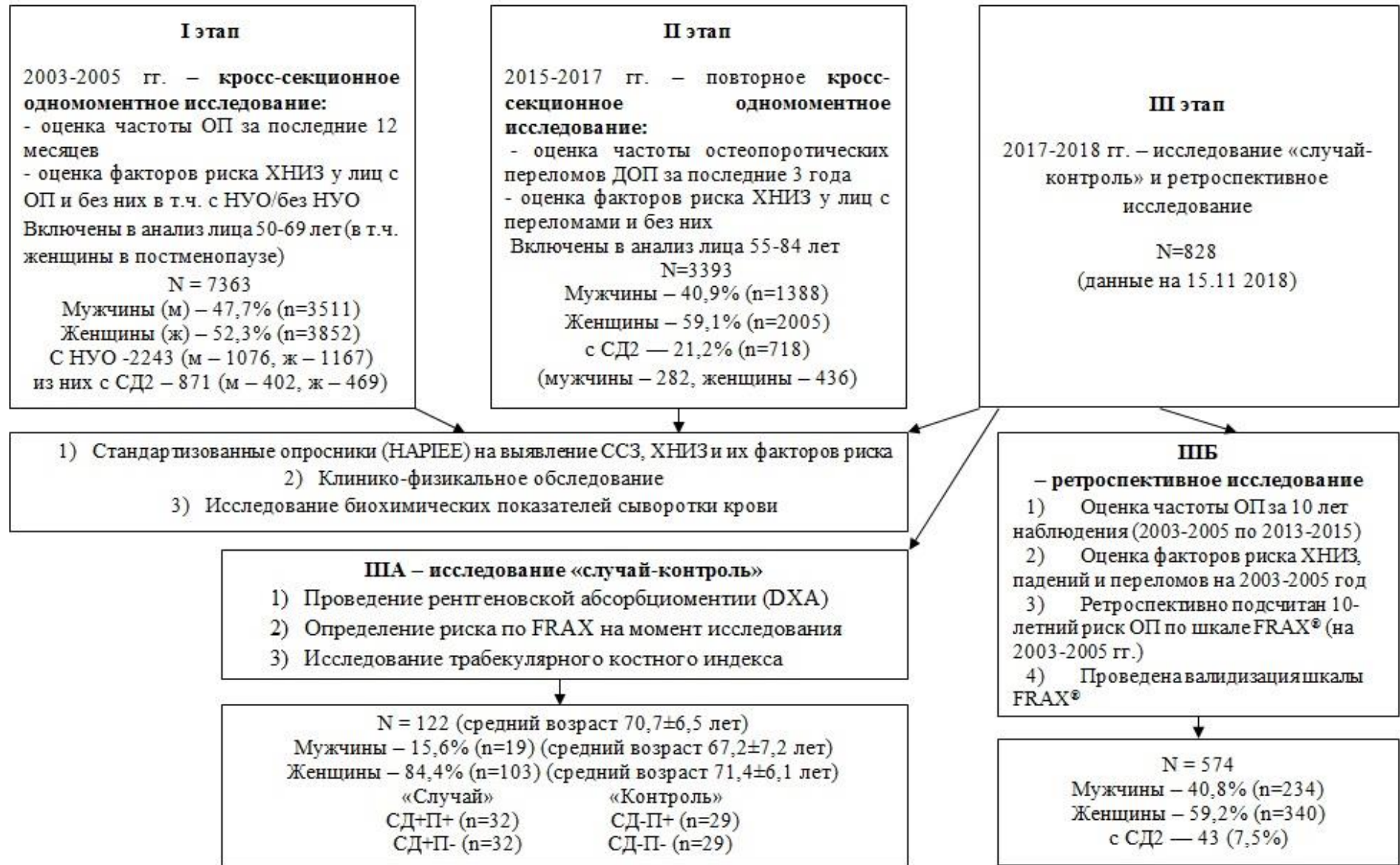


Рисунок 1 – Дизайн исследования (этапы I - III выполнены в рамках международного проекта НАРИЕЕ, г. Новосибирск)

На **I этапе** для оценки частоты ОП за последние 12 месяцев и факторов риска ХНИЗ у лиц с переломами и без них в анализ кросс-секционного одномоментного исследования было включено 7363 человека из базового скрининга: 3511 мужчин и 3852 женщин (средний возраст $60,3 \pm 5,8$ лет и $60,8 \pm 5,6$ лет). Лиц с НУО – 2243, из них с нарушенной гликемией натощак (НГН) – 1372, без НУО – 5120. С СД2 – 871 и без СД – 6492 человека. **Критерии включения:** мужчины и женщины 50–69 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и проведение биохимического анализа крови, женщины в постменопаузе. **Исключались** лица, которым не были определены значения глюкозы плазмы крови натощак (ГПКН) ($n = 156$); лица моложе 50 лет ($n = 1581$), женщины в репродуктивном периоде ($n = 260$).

При помощи структурированного опросника проекта HAPIEE (<http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>) проведена оценка социально-демографических данных, сбор информации о распространённости переломов за последние 12 месяцев, наличии СД2, АГ и их лечении, основных факторах риска ХНИЗ (возраст, наличие ожирения, гипергликемии, дислипидемии, продолжительности менопаузы у женщин, табакокурение, потребление алкоголя), факторов риска падений (распространённость падений за последние 12 месяцев и прием сахароснижающих препаратов, низкое потребление Са в пищу < 1000 мг/сут), прием заместительной гормональной терапии у женщин в менопаузе.

Проведены антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), ОТ/ОБ, с расчетом ИМТ). Рост и массу тела измеряли стоя, без верхней одежды и обуви, на стандартных ростомере (с точностью 0,5 см) и рычажных весах (с точностью до 0,1 кг), прошедших метрологический контроль. Индекс массы тела вычисляли по формуле (1):

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{(м}^2\text{)} \quad (1)$$

Использовалась классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997). ОТ измеряли в положении стоя (ноги вместе) на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхнем гребнем подвздошной кости, ОБ измерялся на уровне латеральных надмышечков (вертела) бедренных костей сантиметровой лентой (с точностью до 0,1 см). Измерение АД проводилось трехкратно (OMRON M 5-I) на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с интервалами 2 минуты. Использовалось среднее значение трех измерений АД. АГ диагностировалась при уровнях САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. (ESC, 2018), и/или приеме гипотензивных препаратов в течение двух последних недель.

Опросник по курению включал информацию о табакокурении в настоящее время и в прошлом. Курящим считался человек, выкуривающий не менее одной сигареты (папиросы) в день. Потребление алкоголя оценивалось с помощью опросника градуированной частоты «Graduated Frequency Questionnaire» (Rehm, 1998). Были подсчитаны значения, превышающие порог безопасного потребления

алкоголя по ВОЗ (более 30 г чистого этанола для мужчин и 20 г для женщин), как средняя доза алкоголя за 1 прием и потребление аналогичных доз за 1 день.

Кровь для биохимического исследования бралась из локтевой вены натощак. Сыворотку хранили в камере при -70°C . Биохимические исследования выполнены в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, стандартизованной по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Определение уровней ОХС, ХС-ЛПВП, ТГ проведено энзиматическим методом с использованием коммерческих наборов «Bioson» (Германия) на анализаторе KoneLab (США). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычислена по формуле (2) Friedewald W.T. (1972):

$$\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС-ЛПВП}) \text{ (мг/дл)} \quad (2)$$

Пересчет уровня глюкозы сыворотки крови на ГПКН осуществлялся по формуле (3) (EASD, 2005):

$$\text{ГПКН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)} \quad (3)$$

НУО устанавливали при наличии НГН или СД. НГН диагностировали по ГПКН $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 2003). СД устанавливали по эпидемиологическим критериям при уровнях ГПКН $\geq 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 2003) и/или при нормогликемии у лиц с установленным СД2 в анамнезе и фактом лечения. У лиц с СД2 в анамнезе длительность СД устанавливали по данным Новосибирского городского регистра больных СД.

Для анализа ассоциации факторов риска ХНИЗ, СД2 и НУО с шансом возникновения переломов были использованы нестандартизованные и мультивариантные стандартизованные модели логистической регрессии.

На **II этапе** проведена оценка частоты остеопоротических переломов ДОП за последние 3 года, как наиболее распространенных в РФ и их связи с факторами риска ХНИЗ. В 2015-2017 гг. (на повторном скрининге проекта НАРПЕЕ). При этом была обследована вся доступная когорта мужчин и женщин в возрасте 55–84 лет ($n = 3898$). II этап исследования поддержан грантом РФФИ 14-450030 и одобрен Этическим комитетом ФГБУ НИИТПМ СО РАМН (с 2017г. НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН), Протокол от 26.12.2014. **В анализ включены 3393 человека**, из которых 1 388 мужчин и 2 005 женщин, ответивших на вопрос о низкоэнергетических переломах. **Исключены из исследования:** 1) 387 лиц, у которых перелом запястья случился более чем 3 года назад; 2) 91 человек, которым не были определены значения гликемии натощак; 3) 27 женщин в репродуктивном периоде.

Фокусный анализ по переломам ДОП ($n=3393$) осуществлен аналогичными методами, как на первом этапе. Дополнительно проведена оценка ограничения в физической активности при помощи опросника по «Физическому функционированию» (PF10) (Ware J.E., 1992). Показатели PF10 < 75 ед. расценивались, как

низкие и свидетельствовали о том, что физическая активность обследуемого значительно ограничивается состоянием его здоровья.

На **III этапе** в 2017-2018 гг. проведено дополнительное обследование 828 человек (469 женщин, 359 мужчин) 55–84 лет для инструментальной оценки прочностных характеристик кости и валидации FRAX[®].

На **IIIа этапе** (2018 г.) для оценки прочностных характеристик кости в исследование **включена** подгруппа из 122 лиц (19 мужчин (средний возраст $(67,2 \pm 7,2)$ лет) и 103 женщины (средний возраст $(71,4 \pm 6,1)$ лет)), сопоставимых по полу и возрасту и подписавших информированное согласие на проведение обследования: «случай» с СД2 – 64 (с ОП – 32, без переломов – 32) «контроль» без СД – 58 лиц (с ОП – 29, без переломов – 29). **Исключались** лица, имеющие массу тела более 125 кг, принимающие антиостеопоротическую терапию.

Всем проведена DXA на базе ФГБУ «ННИИТО им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава РФ на денситометре Hologic Discovery A (Hologic, Inc., США). Измерение МПК и Т-критерия осуществляли в 4 областях скелета (дистальный отдел предплечья, ПОБ справа и слева, поясничный отдел позвоночника (L1-L4)). Согласно критериям ВОЗ, для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет остеопороз устанавливался при Т-критерии $\leq -2,5$ стандартных отклонений (SD) в ПОБ, либо в позвоночнике на уровне L1-L4, остеопения при Т-критерии $\leq -1,0$ SD и $> -2,5$ SD (Kanis J.A., 2008). По результатам денситометрии всем обследуемым был определен ТКИ при помощи программного обеспечения TBS iNsight software v3.0.2.0 Medimaps, Mergnac, France (<https://www.medimapsgroup.com>). Дегradированная микроархитектоника устанавливалась при ТКИ $\leq 1,2$; частично дегradированная микроархитектоника: $> 1,2$, но $\leq 1,3$ и нормальная микроархитектоника: $\geq 1,3$ (Bousson et al., 2012).

В обследованных группах проведена оценка наличия СД2 в анамнезе (его длительности, сахароснижающей терапии), а также индивидуальной 10-летней вероятности ОП при помощи алгоритма FRAX[®] (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) без учета денситометрии, с поправкой на Т-критерий по ПОБ (у лиц обоего пола) и ТКИ (у женщин).

Наличие низкоэнергетического перелома устанавливалось по данным анамнеза, если он произошел при падении с высоты собственного роста, либо самопроизвольно при наличии рентгенологического подтверждения. При наличии клинических проявлений компрессионных переломов тел позвонков (жалоб на болевой синдром, снижения роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см за жизнь) проводилась рентгенография грудного отдела позвоночника.

На **IIIб этапе** для валидации шкалы FRAX[®] и российской точки терапевтического вмешательства из 828 лиц, обследованных в 2017-2018 гг., в исследование **включены** 574 человека (340 женщин и 234 мужчины), которым на момент базового исследования в 2003-2005 году было 50–69 лет (женщины в постменопаузе).

узе), массой тела ≤ 125 кг, не получающие антиостеопоротическую терапию в течение 2 лет. **Исключены** 254 человека, из них 223 были моложе 50 лет, либо женщины в репродуктивном периоде на 2003–2005 гг., 28 перенесли перелом в результате травмы, 3 имели массу тела > 125 кг в 2003–2005 гг.

Всем 574 обследованным проведен сбор информации: о наличии низкоэнергетических переломов (кроме костей черепа и пальцев) до 2003–2005 гг. (подтвержденных рентгенологически) и в течение последующих 10 лет (до 2013–2015 гг.), о переломе бедра у родителей (у отца или матери), постановке диагноза ревматоидный артрит до 2003–2005 года, потреблении пероральных препаратов из группы глюкокортикостероидов более 3 мес. в дозе 5 мг преднизолона и больше (или эквивалентные дозы других глюкокортикоидов), подтвержденного ревматоидного артрита, вторичного остеопороза (на фоне гипогонадизма или менопаузы ранее 45 лет, тиреотоксикоза, супрессивных доз левотироксина натрия (100 и более мкг/день), СД1, несовершенного остеогенеза у взрослого), проведении антиостеопоротической терапии. Потребление алкоголя оценивалось по критериям, используемым при расчете FRAX[®]: 3-и и более единицы в день (единица алкоголя соответствует стандартному бокалу пива (285 мл), стандартной порции крепкого спиртного (30 мл), бокалу вина (120 мл) или одной порции аперитива (60 мл). Ретроспективно посчитан 10-летний риск ОП по FRAX[®] на 2003–2005 гг., также проведён анализ в подгруппах мужчин и женщин.

При валидации шкалы FRAX[®] для определения порогового значения, распознающего риск возникновения ОП через 10 лет, использована ROC-модель.

Предварительный расчет размеров выборок проведен по номограмме Альтмана и по первичной точке исследования с мощностью выборки 80 % и с уровнем значимости 95 %.

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием пакета программ SPSS (v.13.0). Статистическую значимость различий средних показателей для нормально распределенных признаков при наличии двух групп оценивали по критерию Стьюдента (t); для более чем двух групп – в анализе ANOVA с поправкой Бонферони; для ненормально распределенных признаков – с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2). Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (n, %), а также как ($M \pm \sigma$), где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение и Me (25 %; 75 %), где Me – медиана (50 %), 25 %; 75 % – межквартильный размах. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для оценки связи факторов риска и их комбинаций с основными ОП использовали метод логистической регрессии (моно- и мультивариантные модели). В моделях использовались непрерывные и категориальные переменные. Относи-

тельный риск развития переломов оценивали с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR). Расчет оптимального (порогового) значения риска основного ОП проводился с помощью ROC-модели. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) выступало требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: $\text{Cut-off} = \max(\text{Se} + \text{Sp})$. Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой: интервал площади под кривой (AUC) оценивает модель следующим образом: 0,9-1,0 – отличное, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,7 – среднее, 0,5-0,6 – неудовлетворительное. Позитивная предиктивная способность модели – это верно классифицированные положительные примеры (случаи наличия ООП). Негативная предиктивная способность – верно классифицированные отрицательные примеры (отсутствие ООП).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота остеопоротических переломов в различные периоды наблюдения

Среди жителей г. Новосибирска из 7363 лиц старше 50 лет, обследованных в 2003–2005 гг., на ОП произошедшие в течение последних 12 месяцев указали 3,6% (267 человек): 3,2 % мужчин и 4,0 % женщин, $p = 0,074$. Частота переломов среди лиц с НУО, с НГН и с СД2 и без НУО была сопоставима (3,4 %, 3,7 %, 3,0 %, 3,7 % соответственно). У женщин с НУО частота ОП была в 1,6 раза больше, чем у мужчин с НУО ($p = 0,038$).

В 2015–2017 гг. обследованы 3393 человека в возрасте 55–84 лет, среди них определена частота переломов ДОП за последние 3 года, как наиболее распространенных по локализации ОП, и составила 2,7% ($n = 91$). Женщины переносили переломы ДОП чаще, чем мужчины (3,9 % и 0,9 % соответственно) $p = 0,001$. Частота переломов ДОП не различалась у лиц с СД2 и без СД ($p = 0,557$) как для мужчин ($p = 0,191$), так и для женщин ($p = 0,218$). Из них в 2017–2018 гг. дополнительно обследована случайная подвыборка 574 лиц и оценены результаты 10-летнего наблюдения начатого в 2003–2005 гг. За 10 лет наблюдения ОП случились у 9,6 % (55 человек), женщины указали на переломы в 3 раза чаще, чем мужчины (13,2 % и 4,3 % соответственно) ($p = 0,001$). Лиц с СД2 было 7,5 %, среди них переломы перенесли 9,3%. Среди 55 лиц с переломами 14,6% перенесли 2-й повторный ОП за 10 лет наблюдения, что свидетельствует об «остеопоротическом каскаде» переломов. По локализации преобладали переломы ДОП у 60,0 %, у 32,7 % – переломы другой локализации, у 3,6% – переломы тел позвонков, 1,8% – переломы бедра. Женщины чаще ломали предплечье ($p = 0,037$), а мужчины чаще переносили переломы другой локализации (ребер) ($p = 0,008$). Данные согласуются с результатами исследования в Манитобе ($n = 44\ 543$), где в течение $8,3 \pm 4,7$ лет наблюдения, ОП выявлены у 8,9 %.

Таким образом, частота ОП не различалась в зависимости от НУО ни за 12 месяцев, ни за 3 года, ни за 10 лет наблюдения. Данные о частоте ОП у лиц с НУО соотносятся с крупным исследованием AusDiab, где 5,1 % лиц с предиабетом пе-

ренесли ОП в течение 5 лет наблюдения (Gagnon C., 2010). Однако, исследование в Манитобе показало, что у лиц 40 лет и старше диабет был значимым фактором риска ООП (OR = 1,32, 95 % CI = 1,20–1,46) (Leslie W.D. et al., 2014).

Факторы риска ХНИЗ у лиц старше 50 лет с ОП в зависимости от НУО

Характеристика лиц, обследованных в 2003–2005 гг., и уровни факторов риска у лиц с переломами в зависимости от НУО представлены в таблице 1.

Частота СД2 в исследуемой выборке составила 11,8 % (n = 871). Разницы по частоте СД2 среди женщин и мужчин не выявлено (p = 0,335). Из них 304 человека указали на СД2 в анамнезе, средняя длительность которого составила $6,1 \pm 7,4$ лет. Среди них 84,5 % получают пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), 12,7 % – инсулин или комбинированную терапию с инсулином. Еще 18,6 % (n = 1372) имели впервые диагностированную НГН. Всего ОП за последние 12 месяцев перенесли 267 лиц. В выборке проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ связи факторов риска ХНИЗ с ОП. У мужчин 50–69 лет шанс перелома за 12 месяцев увеличивался при потреблении более 30 г чистого этанола за 1 прием, при падениях в анамнезе, повышении АД, ХС-ЛПВП и ТГ, уменьшался с увеличением ИМТ независимо от других факторов. У женщин шанс перелома увеличивался при курении в настоящее время, падениях за последние 12 месяцев, увеличении длительности постменопаузы, уменьшался с увеличением ТГ. Вышеуказанные ассоциации, полученные в серии мультивариантных моделей логистической регрессии, схематично представлены на рисунке 2.

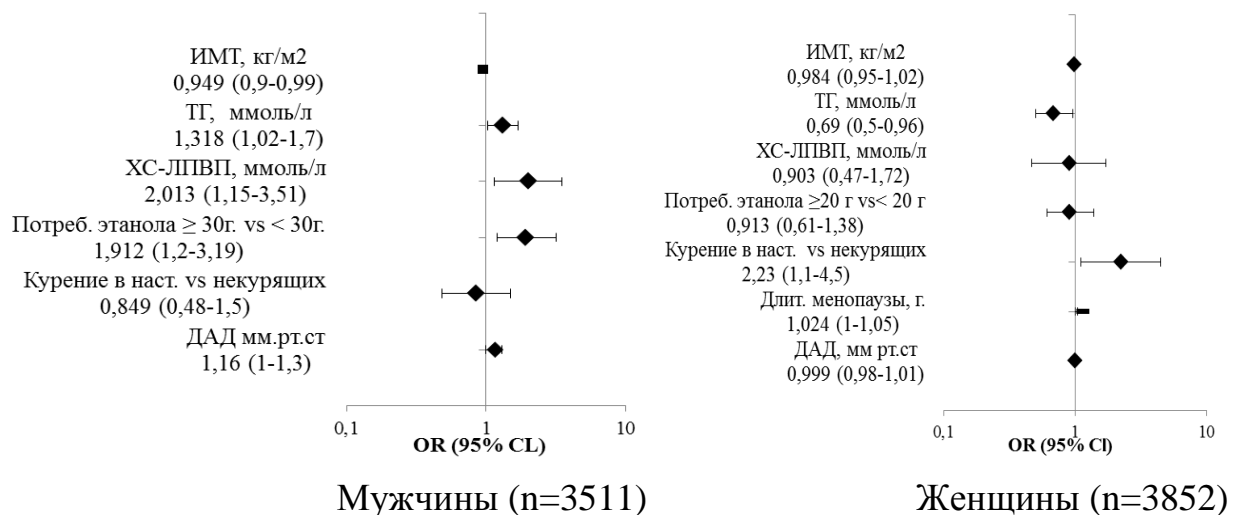


Рисунок 2 – Ассоциации факторов риска ХНИЗ с ОП за последние 12 месяцев у лиц 50-69 лет (n=7363) (схема сформирована из серии моделей)

Таблица 1 – Факторы риска ХНИЗ у лиц 50-69 лет, с НУО и без НУО перенесших ОП за последние 12 месяцев

Параметры	Всего обследовано (n =7363)					
	НУО + (n =2243)	СД2 + (n =871)	НГН + (n =1372)	НУО – (n =5120)		
	Лица перенесшие ОП за последние 12 месяцев n =267(3,6%)					
	Мужчины с переломами (n =113)		p	Женщины с переломами (n =154)		P
НУО + (n =28)	НУО – (n=85)	НУО + (n =49)		НУО – (n=105)		
Возраст, лет	60,6±5,6	59,9±5,7	0,591	62,2±5,50	60,8±6,1	0,153
Масса тела, кг	81,0±12,3	73,0±13,3	0,006	76,6±14,8	73,3±12,8	0,159
ИМТ, кг/м ²	27,9±4,1	25,1±3,8	0,001	30,8±5,8	29,3±4,8	0,099
ОТ, см	98,3±11,6	90,2±11,9	0,002	95,7±12,6	90,1±12,0	0,009
ОБ, см	102,4±7,0	97,2±7,7	0,002	109,4±11,6	107,5±10,7	0,336
ОТ/ОБ	0,96 ± 0,07	0,93 ± 0,08	0,043	0,87 ± 0,07	0,84 ± 0,07	0,003
САД, мм рт. ст	153,6±24,0	148,2±25,9	0,334	152,3±29,9	144,1±26,7	0,090
ДАД, мм рт. ст	96,7±13,2	92,6±15,5	0,208	92,9±14,6	88,7±14,3	0,087
ГПKN, ммоль/л	7,7±2,9	5,4±0,4	0,001	7,4±1,6	5,3±0,4	0,001
ОХС, ммоль/л	6,4±1,4	5,9±1,2	0,071	6,6±1,3	6,7±1,3	0,667
ТГ, ммоль/л	1,9±1,2	1,3±0,6	0,002	1,7±0,7	1,4±0,6	0,002
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,4	1,6±0,5	0,619	1,5±0,4	1,6±0,3	0,211
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,0±1,2	3,7±1,1	0,205	4,3±1,2	4,4±1,2	0,409
Табачокурение, (n / %)						
Не курят	7/25,0%	21/24,7%	0,975	42/85,7%	89/84,8%	0,878
Курили в прошлом	11/39,3%	17/20,0%	0,043	2/4,7%	4/3,8%	0,935
Курят	10/35,7%	47/55,3%	0,075	5/10,2%	12/11,4%	0,822
Потребляют ≥30 г этанола/прием (м), ≥20 г (ж), (n/%)	7/25,0%	68/80,0%	0,001	24/49,0%	48/45,7%	0,706
Потребляют ≥30 г этанола/день (м), ≥20 г (ж), (n/%)	2/7,1%	14/16,5%	0,222	1/2,0%	0/0%	—
Длительность менопаузы, лет	—	—	—	14,4±7,6	12,6±7,5	0,155
Получают ЗГТ, (n/%)	—	—	—	4/8,2%	5/4,8%	0,403
АГ, (n/%)	23/82,1%	55/65,5%	0,086	42/85,7%	66/62,9%	0,004
Потребление кальция <1000 мг/сут, (n/%)	17/60,7%	56/67,5%	0,516	36/73,5%	75/71,4%	0,793
Падения за последние 12 месяцев, (n/%)	16/57,1%	53/62,4%	0,624	43/87,8%	82/78,1%	0,155

При разделении лиц 50–69 лет на группы с нарушением и без НУО у мужчин с НУО обнаружена положительная ассоциация ХС-ЛПВП крови ($p = 0,001$), падениями в анамнезе ($p=0,001$) с риском переломов. У женщин с НУО шанс ООП увеличивался в связи с падением за последние 12 месяцев ($p = 0,001$) и уменьшался при увеличении ТГ ($p = 0,028$) (рисунок 3).

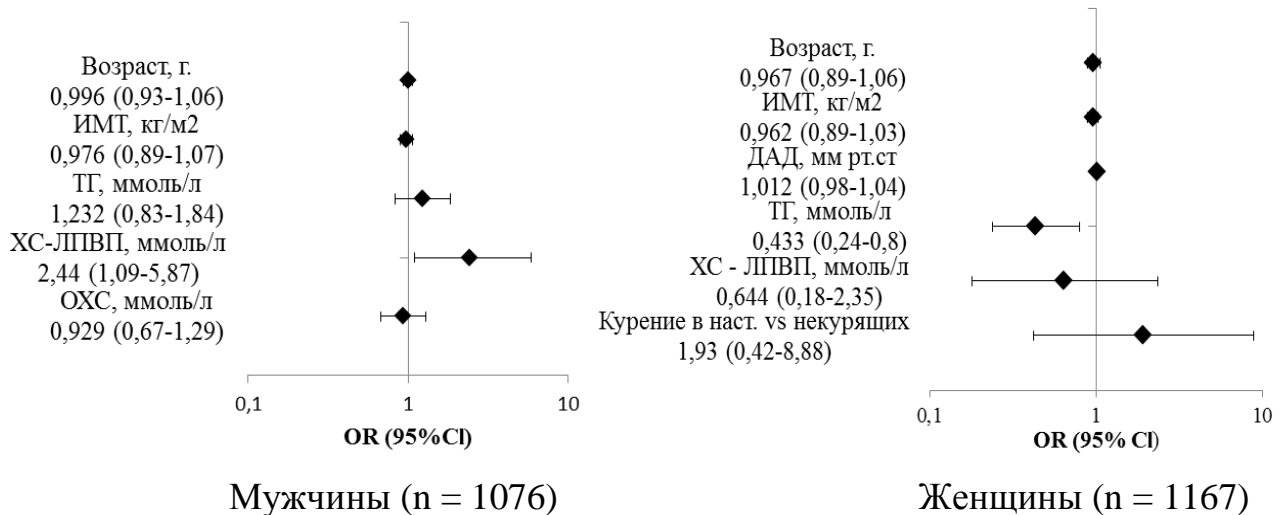


Рисунок 3 – Ассоциации факторов риска ХНИЗ с ОП за последние 12 месяцев у лиц 50-69 лет с НУО ($n = 2243$) (схема сформирована из серии моделей)

При проведении аналогичного мультивариантного анализа у лиц 55–84 лет, обследованных в 2015–2017 гг., определены схожие результаты. У женщин шанс перелома ДОП за 3 года увеличивался при курении в прошлом ($OR = 2,23$; $95\% CI = 1,10-4,55$), уровне ОХС более 200 мг/дл ($OR = 1,98$; $95\% CI = 1,19-3,29$), а уменьшался с увеличением ИМТ ($OR = 0,91$; $95\% CI = 0,86-0,96$) независимо от других факторов. У мужчин шанс перелома ДОП повышался с увеличением уровня ОХС ($OR = 1,01$; $95\% CI = 1,00-1,02$).

Для определения риска переломов за 10 лет наблюдения в мультивариантных моделях стандартизованных по возрасту, СД2, ИМТ, ДАД, ОХС, ТГ, ЛПВП, потреблению алкоголя, курению, образованию, потреблению кальция, падениям за последние 12 месяцев выявлено, что у женщин курение ($OR = 4,00$; $95\% CI = 1,29-12,46$), потребление Са в пищу < 1000 мг/сут ($OR = 2,32$; $95\% CI = 1,01-5,34$), а также падения ($OR = 2,83$; $95\% CI = 1,07-7,53$) положительно ассоциированы с ООП, тогда как ИМТ ($OR = 0,91$; $95\% CI = 0,85-0,99$) – отрицательно. И у женщин, и у мужчин не получено ассоциаций СД2 и ГПКН с ОП произошедшими, за 1 год, 3 года, 10 лет.

Таким образом, определена синдемия факторов риска, как ранее представленных в шкале 10-летнего риска переломов FRAX[®] (ИМТ, потребление алкоголя, курение), так и новых (падение за последний год, потребление Са в пищу < 1000 мг/сут, уровни АД, ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП, длительность постменопаузы) позволяющая говорить о более глубоких связях ХНИЗ с ОП. Полученные нами

данные относительно новых факторов риска, не входящих в FRAX[®] (падения, низкое потребление Са, повышение АД, длительность постменопаузы у женщин) согласуются с результатами ряда крупных исследований (Лесняк О. М., 2008.; Xu L. Et al., 2004; Riggs B. L. Et al. 2007; Yazici S. Et al., 2011). Исследования, которые оценивали связь между липидами крови и ОП, дали противоречивые результаты (Jeong I.-К., et al., 2010; Yıldız C. et al., 2015). Схожие с нашими данные, представленные в мета-анализе Y.-Y. Chen и соавторов (Chen Y.-Y. Et al., 2018) показали, что уровни ХС-ЛПВП и ОХС выше у женщин с остеопорозом, чем в группе с нормальной МПК, тогда как уровни ТГ были несколько ниже в группе остеопороза (однако не было статистической разницы в показателях ХС-ЛПВП и ТГ). В нескольких работах была обнаружена отрицательная корреляция ХС-ЛПВП и МПК (Dennison E.M., et al.; 2007 Ersoy G.S., et al., 2017). В исследовании Тромсо был продемонстрирован защитный эффект более низких значений ХС-ЛПВП в отношении ОП позвонков (Ahmed L.A., et al., 2006). В этой связи необходимо дальнейшее более глубокое изучение патогенетических связей ОП и липидного обмена.

Минеральная плотность кости, трабекулярный костный индекс и 10-летний риск переломов (FRAX[®]) у лиц с СД2 и без НУО

Из лиц, обследованных в 2017–2018 гг. (n = 828), для определения прочностных характеристик кости в анализ включена подгруппа из 122 человек (средний возраст 70,7±6,5 лет) с СД2 – 64 без СД – 58 лиц. Лица с СД2 в подгруппе с ОП и без переломов не различались по уровню гликемии и длительности заболевания (p = 0,193, p = 0,236, соответственно). Терапию регулярно получали 59,4 % лиц с СД2, преимущественно ПССП (из групп бигуанидов, сульфонилмочевины, и-ДПП-4 и их комбинации). Лица с СД2, указавшие на ОП в анамнезе, имели более высокие значения ИМТ по сравнению с лицами без СД с переломами (p = 0,049). У лиц без СД чаще случались переломы ДОП – 72,4%, чем у лиц с СД2 (p = 0,047). Частота повторных переломов у лиц с СД2 и без него не различалась (p = 0,419) и составила 21,9 % и 31,0 %, соответственно.

Всем респондентам проведена денситометрия (таблица 2). Лица с СД2, указавшие на переломы, имели бóльшие значения Т-критерия (на 0,3-0,7 единицы) во всех обследованных областях скелета, чем лица без диабета с переломами, что согласуется с другими крупными исследованиями (Lipscombe L.L., et al., 2007; Vestergaard P. et al., 2009). У лиц без диабета, имеющих в анамнезе ОП, средние значения Т-критерия в 1/3 запястья, L1-4 и шейке бедра слева были ближе, чем у лиц с СД2 к показателям, характерным для остеопороза. Также в нашем исследовании значения МПК в ДОП были ниже у лиц, указавших на ОП, на 0,3–1,4 SD, чем в крупных костях независимо от НУО. Это позволяет говорить о смещении акцента переломов ПОБ на переломы запястья.

Всем обследованным был определен 10-летний риск переломов по шкале FRAX[®] и проведена оценка риска переломов по FRAX[®] с учётом Т-критерия шей-

ки бедренной кости и ТКИ (у женщин $n = 103$). При сравнении групп с СД2 и без диабета, указавших на переломы, различий по FRAX[®] выявлено не было ($p = 0,416$). Тогда как при пересчете FRAX[®] с поправкой на Т-критерий, риск у лиц с СД2 был значимо ниже ($p = 0,029$), чем у лиц без СД, которые указали на перелом, как для основных переломов, так и для бедра ($p = 0,417$; $p = 0,024$ соответственно). Проведено сравнение риска будущих переломов только у женщин по шкале FRAX[®] без учета денситометрии, с учетом Т-критерия и ТКИ (таблица 3).

Риск по FRAX[®] без учета денситометрии относительно переломов бедра во всех группах с СД2 был выше, чем риск по FRAX[®] с учетом Т-критерия и ТКИ.

Таким образом, у лиц без диабета риск переломов по FRAX[®] с учетом ДРА значимо выше, чем у лиц с СД2, как с переломами, так и без них. Однако, лица с СД2 имели перелом при больших значениях МПК (на $0,3 - 0,7$ SD по Т-критерию) в позвонках и бедрах в сравнении с лицами без СД и не отличались значимо по ТКИ. Наши результаты не противоречат данным исследований, в которых установлено, что риск перелома при диабете, рассчитанный с помощью FRAX[®], эквивалентен риску, подсчитанному при добавлении 10 лет к возрасту или уменьшению Т-критерия на $0,5$ SD у лиц без СД (Schwartz A.V. et al., 2011; Ferrary S.L. et al., 2018). Однако, оценка ТКИ, по данным литературы, имеет тенденцию быть ниже среди лиц с диабетом, чем в группе контроля (Leslie W.D., 2013). Используя параметр ТКИ, мы не получили достоверной разницы среди обследованных групп, как и в другом российском исследовании (Ялочкина Т.О. и др., 2016).

Валидизация шкалы FRAX[®] у лиц старше 50 лет

У обследованных в 2017–2018 гг. ($n = 574$), при ретроспективной оценке (на 2003–2005 гг.) 10-летнего риска ОП по шкале FRAX[®] установлено, что низкий риск был у 76,1 % респондентов (93,6 % мужчин, 64,1 % женщин) средний риск у 20,4 % (5,6 % мужчин, 30,6 % женщин), выше среднего (выше точки вмешательства) у 2,1 % (0,4 % мужчин, 3,2 % женщин), высокий риск у 1,4 % (0,4 % мужчин, 2,1 % женщин). Средний показатель риска ООП по шкале FRAX[®] у обследованных составил $7,3 \pm 3,6$ %, при этом риск переломов у женщин был выше, чем у мужчин, $p = 0,001$. Фактические значения FRAX[®], превышающие «точку вмешательства» (согласно российской версии FRAX[®]), выявлены у 3,5 % лиц (3,2 % женщин, 0,4 % мужчин). У женщин частота ОП увеличивается с возрастанием риска по FRAX[®]. Мужчины, перенесшие ОП, имели низкие значения риска по FRAX[®].

При валидизации шкалы FRAX[®] чувствительность была низкой – 9,1 %, а специфичность высокой – 97,1 %. При использовании ROC-модели для идентификации ОП площадь под кривой AUC составила 0,65, что соответствует среднему качеству модели. В диапазоне распределения риска по FRAX[®] (от 2,2 % до 26,0 %) отрезная точка, определенная как максимальная чувствительность и специфичность, составила 7,65 % (чувствительность – 61,8 %, специфичность – 66,3 %) (рисунок 4).

Таблица 2 – Значения Т-критерия в обследованных группах по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

Область исследования	1	2	P ₁₋₂	3	4	P ₃₋₄	P ₁₋₃
	СД+ перелом + n=32	СД+ перелом – n=32		СД- перелом + n=29	СД-перелом – n=29		
	Т-критерий			Т-критерий			
1/3 запястья	-2,1 [-2,8; -1,1]	-1,2 [-2,6; -0,8]	0,338	-2,4 [-3,5; -1,7]	-1,0 [-2,8; 0,0]	0,068	0,164
Позвонки L1-L4	-1,7 [-2,3; -0,4]	-1,1 [-2,0; 0,6]	0,355	-2,0 [-3,0; -1,6]	-1,3 [-2,4; 0,3]	0,176	0,106
Все бедро справа	-0,7 [-1,2; -0,3]	-0,6 [-1,2; 0,2]	0,325	-1,4 [-2,2; -0,7]	-0,4 [-1,3; -0,1]	0,010	0,033
Шейка бедра справа	-1,3 [-1,7; -0,9]	-1,0 [-1,4; -0,4]	0,047	-1,8 [-2,5; -1,5]	-1,2 [-1,7; -0,5]	0,068	0,043
Все бедро слева	-1,0 [-1,2; -0,4]	-0,5 [-1,1; 0,6]	0,317	-1,5 [-2,3; -0,9]	-0,3 [-1,6; -0,1]	0,020	0,014
Шейка бедра слева	-1,5 [-1,9; -1,1]	-0,9 [-1,3; -0,3]	0,321	-2,0 [-2,4; -1,4]	-1,3 [-2,1; -0,5]	0,175	0,057
ТКИ	1,27 [1,19; 1,4]	1,26 [1,19; 1,34]	0,789	1,29 [1,22; 1,33]	1,30 [1,24; 1,34]	0,999	0,367
<i>Примечание:</i> ТКИ – трабекулярный костный индекс.							

Таблица 3 – 10-летний риск переломов (FRAX[®]), посчитанный без учета ДРА, с учетом Т-критерия и ТКИ у женщин в обследованных группах

Группы		1	2	3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		Frax [®] для основных переломов (%)					
		Без ДРА	+Т-критерий	+ТКИ			
а	СД+перелом + (n=25)	20,0 [15,0; 24,0]	14,0 [13,0; 18,0]	16,0 [13,5; 17,3]	0,001	0,010	0,924
б	СД+ перелом – (n=27)	9,2 [7,6; 12,0]	7,9 [6,8; 9,3]	9,5 [7,7; 11,0]	0,024	0,301	0,005
в	СД- перелом + (n=26)	19,0 [17,3; 22,0]	17,0 [15,3; 21,0]	17,0 [15,0; 20,0]	0,058	0,056	0,272
г	СД-перелом –(n=25)	10,0 [9,0; 13,0]	8,2 [7,7; 11,0]	9,4 [8,0; 12,0]	0,012	0,183	0,153
Ра-в		0,841	0,034	0,094			
Ра-г		0,001	0,003	0,001			
<i>Примечание:</i> +ТКИ – значения Frax [®] с учетом трабекулярного костного индекса.							

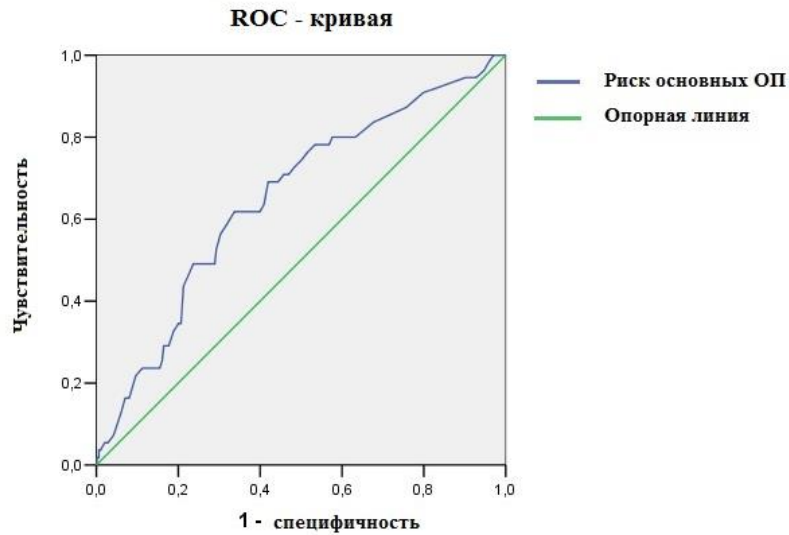


Рисунок 4 – ROC-кривая средних значений FRAX[®] для идентификации произошедшего остеопоротического перелома в популяции г. Новосибирска

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований О.А. Никитинской и соавторов (Никитинская О. А. и др., 2016), где чувствительность FRAX[®] у женщин с переломами составила 41 % (95 % CI = 31–51), а у женщин без ОП – 11 % (95 % CI = 4–24) при специфичности 91 % (95 % CI = 83–96). Значения FRAX[®], соответствующие оптимальной «точке вмешательства», по данным исследования, равны 12,5 %. Аналогичные результаты получены в исследовании Т.О. Ялочкиной и соавторов (Ялочкина Т.О. и др., 2018), в котором чувствительность российской точки вмешательства составила 25 % (19–33 %), специфичность – 98 % (96–99 %).

Разработанная оптимальная «точка вмешательства» (7,65 %) и выявленные новые наиболее чувствительные факторы риска, не входящие в шкалу FRAX[®], но показавшие свою значимость у жителей г. Новосибирска, позволят более точно прогнозировать риск и осуществлять профилактику ОП в Сибирском регионе.

ВЫВОДЫ

1. У жителей Новосибирска старше 50 лет частота ОП за последние 12 месяцев составила 3,6 %, переломов ДОП за последние 3 года – 3,9 % и за 10 лет наблюдения – 9,6 % и была сопоставима у лиц с НУО, НГН, СД2 и без НУО. Женщины чаще переносили ОП, чем мужчины. У женщин преобладали переломы ДОП ($p = 0,037$), у мужчин – переломы ребер ($p = 0,008$).

2. У мужчин риск ОП значительно увеличивался при падении в анамнезе, в 1,9 раз при потреблении этанола более 30 г за 1 прием, в 1,3–2,0 раза при повышении ТГ, ХС-ЛПВП, ОХС сыворотки крови, умеренно повышался при увеличении АД и уменьшался с увеличением ИМТ независимо от других факторов. У мужчин с НУО обнаружена схожая положительная ассоциация ООП с падениями в анамнезе ($p = 0,001$) и повышением ХС-ЛПВП ($p = 0,001$).

3. У женщин риск ОП значительно увеличивался при падении в анамнезе, при курении в настоящее время, увеличении ОХС > 200 мг/д, потреблении Са в пищу менее 1000 мг/сут, при увеличении длительности постменопаузы и уменьшался с увеличением ИМТ и уровня ТГ. У женщин с НУО риск переломов за 12 месяцев увеличивался при падении в анамнезе ($p = 0,001$) и уменьшался при увеличении ТГ ($p = 0,023$). Показатели ГПКН и СД2 не ассоциировались с ОП как у женщин, так и у мужчин.

4. Лица с СД2 в возрасте 55–84 лет имели переломы при больших значениях минеральной плотности кости в ПОБ, в сравнении с лицами без СД ($p = 0,033$ – справа, $p = 0,014$ – слева) и не отличались значимо по трабекулярному костному индексу. У лиц с СД2, перенесших ОП, риск, рассчитанный по FRAX[®], с учетом МПК, был ниже, чем FRAX[®], посчитанный без учета МПК ($p = 0,001$).

5. Среди лиц старше 50 лет каждый четвертый имел средний, выше среднего или высокий риск ОП по FRAX[®]. За 10 лет наблюдения у женщин частота ОП увеличивалась с возрастанием риска по FRAX[®], однако мужчины, перенесшие ОП, имели низкий риск по FRAX[®].

6. При валидации FRAX[®] у жителей г. Новосибирска обнаружены невысокая чувствительность (9,1 %) и высокая специфичность (97,1 %). При проведении ROC-анализа площадь под кривой операционной характеристики AUC составила 0,65. Значение FRAX[®], соответствующее оптимальной «точке вмешательства» для ООП, по данным исследования, равно 7,65 % (с чувствительностью 61,8 %, специфичностью 66,3 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано у лиц старше 50 лет, независимо от нарушений углеводного обмена, проводить комплексную оценку факторов риска переломов (падения за последние 12 месяцев, табакокурение, потребление Са в пищу < 1000 мг/день, уровень ТГ, ХС-ЛПВП, ОХС сыворотки крови, АД, длительность постменопаузы у женщин) с целью определения индивидуального риска остеопоротических переломов.

2. Лицам старше 50 лет, независимо от нарушений углеводного обмена, целесообразно проводить профилактику падений. Рекомендации по снижению веса должны включать меры, направленные на сохранение мышечной массы и поддержание баланса.

3. Лицам с СД2 возможно измерение FRAX[®] без учета показателей денситометрии.

4. При выявлении риска ООП по FRAX[®] выше 7,65 % рекомендована оценка дополнительных факторов риска (падения за последние 12 месяцев, потребление Са в пищу < 1000 мг/сут, уровень ТГ, ХС-ЛПВП, ОХС сыворотки крови, АД, длительность постменопаузы у женщин) и проведение денситометрии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Переломы дистального отдела предплечья у лиц с сахарным диабетом и без нарушений углеводного обмена в популяционной выборке старше 50 лет (Новосибирск) / **Е.С. Мазуренко**, С.К.Малютина, Л.В. Щербакова, С.В. Мустафина, Т.М. Никитенко, М. Bobak, О.Д. Рымар // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 79–88. – DOI: 10.14341/probl9799
2. 10-летний риск переломов (FRAX®), минеральная плотность кости и трабекулярный костный индекс у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / **Е.С. Мазуренко**, О.Д. Рымар, Л.В. Щербакова, Ю.В. Храпова, М.П. Исаева, И.В. Мунц, J. Hubacek, М. Bobak, С.К. Малютина // Медицинский совет. – 2019. – № 4. – С. 62–68. – DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-62-68>
3. Факторы риска падений как предикторы остеопоротических переломов у лиц с сахарным диабетом / **Е.С. Мазуренко** // Медицинский совет. – 2019. – № 4. – С. 104–107. – DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-104-107>
4. Факторы риска остеопоротических переломов дистального отдела предплечья у женщин в постменопаузе в популяции Новосибирска / **Е.С. Мазуренко**, С.К. Малютина, Л.В. Щербакова, Ю.И. Рагино, О.Д. Рымар // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 9. – С. 174–179. – DOI:10.32000/2072-1757-2018-9-174-179
5. Коморбидность сердечно-сосудистых и хронических неинфекционных заболеваний с офтальмологической патологией / И.В. Мунц, А.О. Диреев, Е.Г. Веревкин, Е.М. Мезенцев, М.Ю. Шапкина, Е.М. Авдеева, **Е.С. Мазуренко**, М. Bobak, С.К. Малютина, А.Н. Рябиков // Клиническая медицина – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 18–25. – DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2019-97-1-18-25>
6. Риск переломов по шкале FRAX® в течение 10 лет у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / **Е.С. Мазуренко**, С.К. Малютина, Л.В. Щербакова, Ю.В. Храпова, М.П. Исаева, О.Д. Рымар // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, – № 10. – С. 76–81. – DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000113
7. Переломы дистального отдела предплечья у лиц с СД 2 типа: данные кросс-секционного исследования / О.Д. Рымар, **Е.С. Полторацкая (Мазуренко)**, Л.В. Щербакова, С.В. Мустафина, Т.М. Никитенко, М. Bobak, Ю.П. Никитин, С.К. Малютина // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5, № S1. – С. 39.
8. Risk factors of osteoporotic fractures in subjects with diabetes mellitus in Siberian population / **E. Poltoratckaia (Mazurenko)**, O. Rymar, L. Shcherbakova, S. Mustafina, Y. Nikitin, M. Bobak, S. Malyutina // Osteoporosis International. – 2018. – Vol. 29, № S1. – P. S247.
9. Risk factors of osteoporotic fractures in Siberian population sample aged over 50 years / **E. Poltoratckaia (Mazyrenko)**, O. Rymar, L. Shcherbakova, S. Mustafina, S. Malyutina // Osteoporosis International. – 2018. – Vol. 29, № S1. – P. S246–S247.

10. Validation of the 10-year risk of osteoporotic fractures score (FRAX[®]) for the Caucasian population of Siberia / **E. Mazurenko**, O. Rymar, S. Mustafina, M. Bobak, S. Malyutina // Osteoporosis International. – 2019. – Vol. 30, № S2. – P. S429–S430.
11. Факторы риска остеопоротических переломов у лиц 50–69 лет с сахарным диабетом и без нарушения углеводного обмена в популяции Новосибирска / О.Д. Рымар, **Е.С. Полторацкая (Мазуренко)**, Л.В. Щербакова, С.В. Мустафина, С.К. Малютина // Сахарный диабет-пандемия XXI века: VIII (XXV) Всероссийский диabetологический конгресс с международным участием: Сборник тезисов – М.: УП Принт, 2018. – С. 457–458.
12. Сахарный диабет и частота переломов в популяционной выборке 50–69 лет г. Новосибирска / О.Д. Рымар, **Е.С. Полторацкая (Мазуренко)**, Л.В. Щербакова, С.В. Мустафина, Д.В. Денисова, М. Bobak, С.К. Малютина // Инновационные технологии в эндокринологии: III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием: сборник тезисов. – М.: УП Принт, 2017. – С. 429–430.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ГПКН	– глюкоза плазмы крови натощак
ДОП	– дистальный отдел предплечья
ИМТ	– индекс массы тела
МПК	– минеральная плотность кости
НУО	– нарушение углеводного обмена
НГН	– нарушенная гликемия натощак
ОБ	– окружность бедра
ОТ	– окружность талии
ОП	– остеопоротический перелом
ООП	– основной остеопоротический перелом
ОХС	– общий холестерин
ПОБ	– проксимальный отдел бедра
ПССП	– пероральные сахароснижающие препараты
СД	– сахарный диабет
ТГ	– триглицериды
ТКИ	– трабекулярный костный индекс
ХНИЗ	– хронические неинфекционные заболевания
ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
DXA	– двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
FRAX [®]	– алгоритм 10-летнего риска остеопоротических переломов
OR	– odds ratio – отношение шансов
SD	– стандартные отклонения
95 % CI	– 95 % доверительный интервал

Подписано к печати 05.11.2019 г.
Формат – 60*84 1/16. Усл. печ. 1,0 л.

Бумага: офсетная. Печать: трафаретная
Тираж: 100 экз. Номер заказа 563
Типография ООО «Типография ЮГУС», ИНН 5402548639
Г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
Телефон (383) 226-14-56, 225-04-47