

Оценка уровня кальциемии у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль)

А.В. Железнякова[✉], В.Л. Володичева, О.К. Викулова, А.А. Серков, А.К. Еремкина, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Сахарный диабет (СД) характеризуется сочетанным развитием нарушений фосфорно-кальциевого обмена, обусловленных множественными факторами риска у данной категории пациентов (ожирением и избыточной массой тела, снижением фильтрационной функции почек, вторичным гиперпаратиреозом, дефицитом витамина D, нарушением абсорбции кальция и др.).

Цель. Оценить уровень кальция сыворотки крови и его корреляционные связи с параметрами углеводного обмена, индексом массы тела (ИМТ) и функцией почек у пациентов с СД типов 1 и 2 (СД 1 и 2).

Материалы и методы. Объект исследования: взрослые пациенты старше 18 лет с СД 1 и 2 (n=294), прошедшие комплекс диабетологического обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в 2019 г. в Воронежской области, у которых дополнительно исследовался кальций сыворотки крови. Параметры выборки: число пациентов с СД 1 – n=154, СД 2 – n=140, медиана длительности СД 1 составила 17,5 года, СД 2 – 13 лет. Обследование в мобильном медицинском центре включало: оценку антропометрических данных (рост, масса тела, ИМТ), биохимическое исследование липидного спектра крови и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ-EP), альбуминурии и соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления, электрокардиографию, консультацию кардиолога, офтальмолога, специалиста кабинета «Диабетическая стопа», диабетолога. Исследование всех биохимических показателей выполнялось с помощью коммерческих наборов на биохимическом экспресс-анализаторе Spotchem EZ ArkraySP-4430. Определение HbA_{1c}, альбуминурии и соотношения альбумин/креатинин выполнялось иммунохимическим методом на анализаторе DCA Vantage. Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica v.13.3 (TIBCO Software Inc., США). Результаты представлены в виде медиан и квартилей [25; 75], уровень достоверности принят p<0,05.

Результаты. Гипокальциемия (уровень общего кальция менее 2,15 ммоль/л) выявлена у 88,3% пациентов с СД 1 и 73,6% пациентов с СД 2. Получены статистически значимые различия в показателях общего кальция сыворотки: при СД 1 – 1,96 [1,83; 2,07], при СД 2 – 2,04 [1,97; 2,16] (p<0,0001) на фоне достоверных различий в уровне СКФ: при СД 1 – 69,6 [57,8; 82,5], при СД 2 – 50,5 [44,1; 59,9] мл/мин/1,73 м² (p<0,0001). Снижение уровня СКФ<60 мл/мин/1,73 м² отмечено при СД 1 у 30,5%, при СД 2 – у 75,0% пациентов. Выявлено наличие обратной корреляционной связи между уровнем СКФ и кальция (p<0,05, r=-0,3). Уровень HbA_{1c} при СД 1 составил 8,7% [7,7; 9,8], при СД 2 – 8,3% [6,8; 9,4] (p=0,01). Ожирение выявлено при СД 1 у 12,3% пациентов, при СД 2 – у 71,4%; медиана ИМТ составила при СД 1 25,5 [21,9; 28,4], при СД 2 – 33,2 кг/м² [29,7; 37,9]. Выявлено наличие прямой корреляционной связи между ИМТ и уровнем кальция (p<0,05, r=0,26).

Заключение. По результатам проведенного скринингового исследования выявлена высокая распространенность гипокальциемии среди пациентов с СД. Показатели кальция коррелировали с показателями функционального состояния почек (уровнем СКФ) и ИМТ. Большая частота и выраженность гипокальциемии отмечались у пациентов с СД 1, даже при отсутствии значимого снижения СКФ и нормальной массе тела, что может указывать на дополнительные факторы риска при этом типе СД. Поскольку оценка уровня кальциемии не входит в перечень стандартного клинического обследования, рекомендуется ее включение в регулярный скрининг в группах риска, к которым относятся пациенты с СД. Для анализа факторов развития гипокальциемии при СД необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, кальций, хроническая болезнь почек, мобильный медицинский центр, Диамодуль

Для цитирования: Железнякова А.В., Володичева В.Л., Викулова О.К., Серков А.А., Еремкина А.К., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Оценка уровня кальциемии у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль). Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 382–388. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200834

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of calcium level in patients with diabetes mellitus according to the examination in the mobile medical center (Diamodule)

Anna V. Zheleznyakova[✉], Victoriya L. Volodicheva, Olga K. Vikulova, Alexey A. Serkov, Anna K. Eremkina, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Железнякова Анна Викторовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния эпидемиологии и Государственного регистра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: azhelez@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9524-0124; SPIN-код: 8102-1779; Scopus ID: 55939275900; Researcher ID: J-3455-2017

Володичева Виктория Леонидовна – науч. сотр. отд-ния патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: volodicheva.v.l@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3355-2744; SPIN-код: 7175-0736

Викулова Ольга Константиновна – канд. мед. наук, доц., зав. отд-нием эпидемиологии и Государственного регистра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: gos.registr@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0003-0571-8882; Scopus ID: 8697054500; SPIN-код: 9790-2665

[✉] **Anna V. Zheleznyakova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: azhelez@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9524-0124; SPIN code: 8102-1779; Scopus ID: 55939275900; Researcher ID: J-3455-2017

Victoriya L. Volodicheva – Res. Officer, Endocrinology Research Centre. E-mail: volodicheva.v.l@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3355-2744; SPIN code: 7175-0736

Olga K. Vikulova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: gos.registr@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0003-0571-8882; Scopus ID: 8697054500; SPIN code: 9790-2665

Abstract

Background. Diabetes mellitus (DM) is characterized by multiple risk factors for the combined development of disorders of phosphorus-calcium metabolism, due to more frequent overweight, decreased renal filtration function and vitamin D deficiency in this category of patients.

Aim. To assess the level of calcium in blood serum and its correlations with parameters of carbohydrate metabolism, body mass index (BMI) and renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes.

Materials and methods. The object of the study: adult patients with type 1 diabetes (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM) ≥ 18 years old who underwent examination in Diamodule (n=294) in 2019 in the Voronezh region, who were additionally tested for serum calcium. The examination at the mobile medical center includes: assessment of anthropometric data (height, weight, BMI), biochemical data of blood lipids and creatinine levels with calculation of glomerular filtration rate (GFR-EPI), albuminuria and the albumin/creatinine in a single portion of urine, measurement of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), blood pressure, electrocardiogram, consultation with a cardiologist, ophthalmologist, specialist of the Diabetic Foot office, diabetologist. All biochemical parameters was carried out using commercial kits on a biochemical express analyzer Spotchem EZ ArkraySP-4430. Determination of HbA_{1c}, albuminuria, albumin/creatinine was performed by immunochemical method on a DCA Vantage analyzer. Data analysis was carried out using the Statistica v.13.3 software package (TIBCO Software Inc., USA). The results are presented as medians and quartiles [25; 75], the level of reliability is taken as $p < 0.05$.

Results. Hypocalcemia (serum calcium level less 2.15 mmol/L) was detected in 88.3% of patients with T1DM and 73.6% of patients with T2DM. The level of serum calcium in T1DM was 1.96 [1.83; 2.07], in T2DM – 2.04 [1.97; 2.16] ($p < 0.001$) with significant differences in GFR: in T1DM 69.6 [57.8; 82.5], with T2DM 50.5 [44.1; 59.9] ($p < 0.001$). We observed correlation between GFR and calcium level $r = -0.3$ ($p < 0.05$). GFR < 60 ml/min/1.73 m² was observed in 30.5% of T1DM patients, in 75.0% of T2DM. The HbA_{1c} in T1DM was 8.7% [7.7; 9.8], in T2DM – 8.3% [6.8; 9.4] ($p = 0.01$). Obesity was revealed in T1DM in 12.3%, in T2DM in 71.4%; the median BMI in T1DM was 25.5 kg/m² [21.9; 28.4], in T2DM – 33.2 kg/m² [29.7; 37.9]. There was correlation between BMI and calcium level $r = 0.26$ ($p < 0.05$).

Conclusion. The results of the study revealed a high prevalence of hypocalcemia among patients with diabetes, the most pronounced in type 1 diabetes. In the presence of a correlation between calcium and GFR, there was a high incidence of hypocalcemia in patients with T1DM, even in the absence of a significant decrease in GFR, which may indicate to additional risk factors. Since the assessment of the level of calcium is not included in the list of standard clinical examination, it is recommended to include this parameter and conduct regular screening in risk groups, which include patients with diabetes. More extensive research is needed to analyze the factors.

Keywords: diabetes mellitus, calcium, chronic kidney disease, mobile medical center, Diamodule

For citation: Zheleznyakova AV, Volodicheva VL, Vikulova OK, Serkov AA, Eremkina AK, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Evaluation of calcium level in patients with diabetes mellitus according to the examination in the mobile medical center (Diamodule). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 382–388. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200834

Введение

Сахарный диабет (СД) – хроническое неинфекционное заболевание с эпидемическими темпами роста в мире и Российской Федерации. Число пациентов с СД в РФ с 2000 г. увеличилось более чем в 2 раза и на 01.01.2019 составило 4,58 млн человек (3,1% населения) [1]. Хроническая болезнь почек (ХБП), которая ассоциирована с СД и с фосфорно-кальциевыми нарушениями, также является патологией с нарастающими темпами распространенности. Так, в период 2013–2017 гг. частота новых случаев ХБП у пациентов с СД в РФ увеличилась в 2,85 раза при СД типа 1 (СД 1) – до 359,2 на 10 тыс. пациентов и в 6,4 раза при СД типа 2 (СД 2) – до 379,1 на 10 тыс. пациентов [2]. Положительным моментом можно считать тот факт, что увеличение распространенности ХБП отмечается за счет улучшения качества диагностики осложнений на более ранних стадиях, в более позднем возрасте и при большей длительности СД [3].

Минеральные и костные нарушения (МКН) при ХБП представляют собой системное нарушение костно-минерального гомеостаза, обусловленное поражением почек, которое проявляется одним из следующих признаков или их комбинацией: нарушением показателей фосфорно-кальциевого обмена, вторичным гиперпаратиреозом; нарушением обмена кости, ее минерализации, объема, линейного роста или прочности; сосудистой или тканевой кальцификацией [4]. Нарушения кальций-фосфорного

гомеостаза приводят к неблагоприятным исходам, в том числе повышению риска смертности [5]. Однако патогенез МКН при СД недостаточно изучен.

Основные звенья патогенеза включают гиперфосфатемию, гипокальциемию, повышение секреции фактора роста фибробластов 23 (FGF23). При развитии ХБП на фоне уменьшения массы действующих нефронов снижается продукция активного метаболита витамина D – кальцитриола (1,25-гидроксивитамина D) вследствие дефицита 1 α -гидроксилазы, а также снижается выведение фосфатов, приводящее к развитию гиперфосфатемии, которая, в свою очередь, стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ), компенсирующего на начальных этапах данный процесс [6]. При дальнейшем прогрессировании ХБП (стадии 4–5) гиперфосфатемия приобретает стойкий характер, активируя выработку FGF23 остеобластами, направленную на повышение выведения фосфора почками. Однако в связи с уменьшенным количеством нефронов снижается экспрессия и связывающего белка Klotho, вследствие чего рецептор FGF становится нечувствительным к FGF23, не активируются натрий-фосфорные каналы, таким образом гиперфосфатемия прогрессирует [6].

Повышение уровня FGF23, дефицит инсулина, инсулинорезистентность при СД дополнительно влияют на уровень витамина D: ингибируется 1 α -гидроксилаза, что приводит к недостаточности кальцитриола, снижается всасывание

Серков Алексей Андреевич – вед. инженер ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: enc.rd2008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3398-5603

Еремкина Анна Константиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологии околотитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: a.lipatenkova@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-6667-062X; SPIN-код: 8848-2660

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nephro@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0002-5057-127X; SPIN-код: 7584-7015

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nm70@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN-код: 5624-3875

Alexey A. Serkov – Lead Engineer, Endocrinology Research Centre. E-mail: enc.rd2008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3398-5603

Anna K. Eremkina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: a.lipatenkova@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-6667-062X; SPIN code: 8848-2660

Marina V. Shestakova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: nephro@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0002-5057-127X; SPIN code: 7584-7015

Natalia G. Mokrysheva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: nm70@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN code: 5624-3875

Таблица 1. Клиническая характеристика взрослых пациентов с СД 1 и 2, обследованных в Диамодуле в 2019 г.

Параметр/группа	СД 1 (n=154)	СД 2 (n=140)	p
Пол, мужчин/женщин, %	42,2/57,8	29,3/70,7	0,021
Возраст на момент постановки диагноза СД, лет	20,5 [11,0; 33,0]	53,0 [46,0; 59,0]	<0,0001
Возраст на момент исследования, лет	41,0 [28,0; 56,0]	65,0 [60,0; 71,0]	<0,0001
Средняя длительность СД, годы	17,5 [14,0; 25,0]	13,0 [10,0; 17,0]	<0,0001
HbA _{1c} , %	8,7 [7,7; 9,8]	8,3 [6,8; 9,4]	0,011
Ca _{общ} , ммоль/л	1,96 [1,83; 2,07]	2,04 [1,9; 2,2]	<0,0001
Гипокальциемия (Ca<2,15 ммоль/л), %	88,3	73,6	0,002
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	69,6 [57,8; 82,5]	50,5 [44,1; 59,9]	<0,0001
СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² , %	30,5	75,0	<0,001
СКФ<30 мл/мин/1,73 м ² , %	1,9	2,2	0,899
СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² , %	28,6	73,4	<0,001
СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м ² , %	51,9	23	<0,001
СКФ>90 мл/мин/1,73 м ² , %	17,5	1,4	<0,001
A/Kp	1,0 [0,6; 2,1]	1,05 [0,6; 2,9]	0,399
AУ	6,7 [5,0; 19,9]	6,0 [5,0; 26,3]	0,929
Ожирение, %	12,3	71,4	<0,001
ИМТ, кг/м ²	25,5 [21,9; 28,4]	33,2 [29,7; 37,9]	<0,0001
ИМТ<25 кг/м ² , %	48,7	8	<0,001
ИМТ 25–30 кг/м ² , %	39,0	21	0,010
ИМТ 30–35 кг/м ² , %	11,3	31	<0,001
ИМТ >35 кг/м ² , %	–	40	0,001
ЛПВП	1,5 [1,3; 2,0]	1,2 [1,0; 1,5]	<0,0001
ЛПНП	2,7 [2,2; 3,3]	3,0 [2,2; 3,6]	0,101
Холестерин общий	4,6 [4,1; 5,3]	4,5 [3,7; 5,2]	0,402
Триглицериды	0,7 [0,5; 1,0]	1,4 [0,9; 2,2]	<0,0001
Мочевая кислота	246,5 [195,0; 301,0]	312,0 [268,0; 385,0]	<0,0001
Диабетическая ретинопатия, %	73,4	52,14	<0,001
Диабетическая нейропатия, %	61	39,29	<0,001
Синдром диабетической стопы, %	3,2	2,1	0,561
Диабетическая нефропатия, %	38,3	65,7	<0,001

Примечание. Медиана Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль].

кальция в кишечнике, что приводит к гипокальциемии, стимуляции секреции ПТГ и гиперплазии окощитовидных желез (ОЩЖ). В условиях гиперплазии ОЩЖ теряется супрессивное действие уже сниженного количества кальция, кальцитриола и FGF23 на ОЩЖ в результате нечувствительности и снижения экспрессии специфических рецепторов (CaSR, VDR, FGFR1c).

Абсолютный или относительный дефицит инсулина, инсулинорезистентность приводят к снижению уровня инсулиноподобных факторов роста и их рецепторов, снижению анаболического эффекта инсулина на остеобласты и синтез коллагена I типа. В то же время гипергликемия способствует накоплению конечных продуктов гликирования, которые инициируют оксидативный стресс, воспаление остеобластов, остеокластов. Кроме того, в связи с глюкозурией возникает гиперкальциурия и гипермагниурия, в результате чего в сыворотке крови уровни кальция и магния снижаются и запускается механизм компенсаторного повышения уровня ПТГ, развивается вторичный гиперпаратиреоз [7].

Таким образом, пациенты с СД являются группой риска развития МКН и их осложнений и нуждаются в регулярном исследовании уровней кальция, фосфора. К сожалению, показатели кальция и фосфора не входят в рутинный биохимический анализ крови, поэтому в целях пилотных программ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проводится скрининговые исследования, в том числе с использованием мобильного диабетического центра.

Цель исследования – оценить уровень кальция сыворотки крови и его корреляционные связи с параметрами углеводного обмена, индексом массы тела (ИМТ) и функцией почек у пациентов с СД 1 и 2.

Материалы и методы

С 2002 г. осуществляется системный клинико-эпидемиологический мониторинг СД в РФ посредством контрольных эпидемиологических выездов мобильного медицинского центра (Диамодуль) в субъекты РФ. Эти выезды имеют важнейшее значение как наиболее эффективный инструмент выявления фактических показателей качества компенсации СД и оценки распространенности диабетических осложнений [8–10]. Общий объем исследований в Диамодуле соответствует стандарту обследования, направленного на оценку контроля углеводного обмена и состояния всех органов-мишеней при СД и раннюю диагностику диабетических осложнений согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [11]. Статья посвящена оценке уровня кальциемии у взрослых пациентов с СД 1 и 2 с учетом стадии поражения почек и ИМТ.

В 2019 г. в Воронежской области в рутинное обследование пациентов в Диамодуле дополнительно было включено исследование общего кальция (Ca_{общ}) сыворотки крови. Обследованы 294 пациента с СД 1 (n=154) и СД 2 (n=140), пациенты представлены случайной выборкой из базы данных регионального сегмента регистра СД, меди-

Рис. 1. Корреляционный анализ уровня кальция крови с показателями СКФ ($p < 0,05$, $r = -0,3$, справа), с ИМТ ($p < 0,05$, $r = 0,26$, слева) у пациентов с СД 1 и 2.

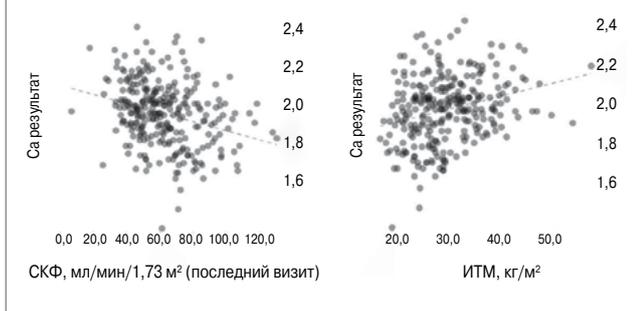
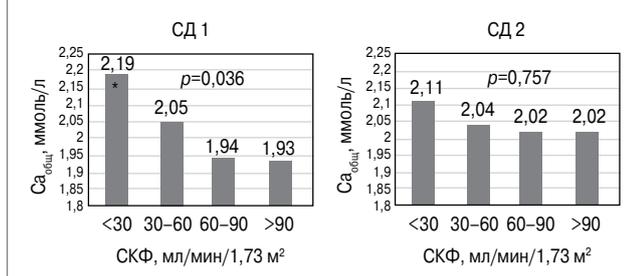


Рис. 2. Анализ уровня кальциемии в зависимости от уровня СКФ при СД 1 и 2.



ана длительности СД 1 составила 17,5 года, СД 2 – 13 лет. Обследование в мобильном медицинском центре включало: оценку антропометрических данных (рост, масса тела, ИМТ), биохимическое исследование липидного спектра крови и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ-ЕП), альбуминурии (АУ) и соотношения альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой порции мочи, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления, электрокардиографию, консультацию кардиолога, офтальмолога, специалиста кабинета «Диабетическая стопа», диabetолога. Исследование всех биохимических показателей выполнялось с помощью коммерческих наборов на биохимическом экспресс-анализаторе Spotchem EZ ArkraySP-4430. Гипокальциемия определялась как уровень кальция в сыворотке крови менее 2,15 ммоль/л в соответствии с референсным диапазоном при данном методе измерения 2,15–2,55 ммоль/л. Определение HbA_{1c}, АУ и А/Кр выполнялось иммунохимическим методом на анализаторе DCA Vantage. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в обследовании в Диамодуле.

Анализ сформированных данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica v.13.3 (TIBCO Software Inc., США) и программы Wizard версии 1.9.42 (267). Результаты представлены в виде медиан и квартилей [25; 75], массовой доли (%), n – объем анализируемой группы, уровень достоверности рассчитывался с помощью U -критерия Манна-Уитни, принят как $p < 0,05$. Учитывая ненормальное распределение, применялся корреляционный анализ по Спирмену.

Протокол исследования №20 от 14.12.2016 был рассмотрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», принято положительное решение.

Результаты

По результатам скринингового обследования выявлено, что гипокальциемия – уровень Са_{общ} менее 2,15 ммоль/л – отмечена у большинства пациентов с СД, обследованных в

Диамодуле: у 136 (88,3%) из 154 пациентов с СД 1 и 104 (73,6%) из 140 пациентов с СД 2. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Выборка пациентов с СД 1 состояла на 42,2% из мужчин, медиана возраста – 41,0 года при длительности СД 17,5 года, уровень HbA_{1c} у данных пациентов составил 8,7%. Медиана уровня Са_{общ} в сыворотке – 1,96 ммоль/л, референсные показатели данного метода исследования 2,15–2,55 ммоль/л. Таким образом, была выявлена высокая распространенность гипокальциемии у пациентов с СД 1 (88,3%) при пилотном скрининговом исследовании. Стоит отметить, что большинство пациентов были с сохранной функцией почек: у 69,5% из них уровень СКФ > 60 мл/мин/1,73 м², медиана СКФ составила 69,6 мл/мин/1,73 м², медиана уровня АУ и значения соотношения А/Кр соответствовали нормальным значениям (см. табл. 1).

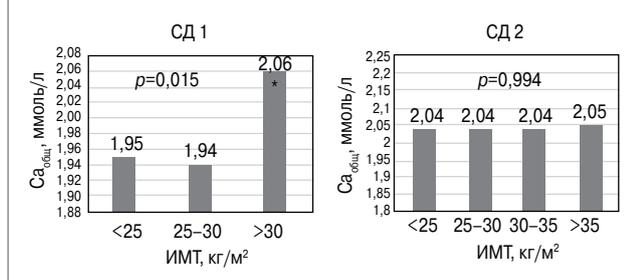
Выборка пациентов с СД 2 состояла преимущественно из лиц женского пола (70,7%), медиана возраста – 65,0 года с длительностью СД 13 лет, медиана HbA_{1c} – 8,3%. Гипокальциемия выявлена у 73,6% пациентов, при этом медиана уровня Са_{общ} у пациентов с СД 2 была статистически значимо выше, чем у пациентов с СД 1, и составила 2,04 ммоль/л. Однако в когорте пациентов с СД 2, напротив, наблюдалась высокая распространенность ХБП: снижение уровня СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 75% пациентов, медиана СКФ составила 50,5 мл/мин/1,73 м² при нормальных показателях АУ и соотношения А/Кр, что указывает на преимущественно нормоальбуминурический фенотип развития ХБП при СД 2 в данной выборке пациентов (см. табл. 1).

Для оценки факторов, оказывающих влияние на уровень кальциемии, мы провели корреляционный анализ: выявлено наличие умеренной обратной связи между уровнем кальция и показателями СКФ ($r = -0,3$, $p < 0,05$) и прямой положительной связи с ИМТ ($r = 0,26$, $p < 0,05$); рис. 1.

Мы также провели субанализ уровня кальциемии в зависимости от степени снижения фильтрационной функции почек, распределив пациентов с СД 1 и 2 на 4 группы по уровню СКФ: менее 30 мл/мин/1,73 м², 30–60 мл/мин/1,73 м², 60–90 мл/мин/1,73 м² и более 90 мл/мин/1,73 м² (рис. 2). Было выявлено, что при СД 1 уровень кальция достоверно различался между 4 группами ($p = 0,036$) при попарном сравнении с подгруппами СКФ 60–90 и более 90. При этом наиболее высокие значения кальция отмечались у пациентов с выраженной ХБП стадий 4–5 (СКФ < 30, $n = 3$), что не является парадоксальным, поскольку они находились на патогенетической терапии по коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена, и, напротив, у пациентов без ХБП и ХБП 3 стадии уровни кальция были низким и достоверно не различались. При СД 2 статистически значимых различий кальция по уровню СКФ не выявлено ($p = 0,757$), во всех подгруппах значения соответствовали гипокальциемии (см. рис. 2). Таким образом, при наличии влияния СКФ на показатели кальция фактор снижения СКФ не является определяющим, поскольку гипокальциемия выражена и у пациентов с нормальными показателями функции почек.

Исходя из поставленных целей был также проведен анализ уровня кальциемии в зависимости от метаболического статуса пациентов с СД, а именно с наличием избыточного веса или ожирения. При оценке взаимосвязи уровня кальция сыворотки крови с ИМТ было выявлено, что у большинства (48,7%) пациентов с СД 1 отмечалась нормальная масса тела, избыточная – у 39,0%, ожирение – у 11,3% пациентов, медиана ИМТ – 25,5 кг/м², при СД 2 ожирение установлено у 71,4% пациентов, медиана ИМТ – 33,2 кг/м² (см. табл. 1). При выполнении субанализа уровня кальциемии в зависимости от ИМТ < 25 кг/м², 25–30 кг/м², 30–35 кг/м², > 35 кг/м² (рис. 3) было выявлено, что при СД 1

Рис. 3. Анализа уровня кальциемии в зависимости от значения ИМТ при СД 1 и 2.



более высокие показатели кальция (2,06 ммоль/л) отмечались в группе с ожирением (ИМТ>30 кг/м²), различия с группой с нормальной массой тела были статистически значимы ($p=0,015$), однако во всех группах уровень кальция соответствовал гипокальциемии. При СД 2 статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,994$), и аналогично СД 1 во всех подгруппах значения соответствовали гипокальциемии (см. рис. 3). Показатели липидного обмена (общий холестерин, липопротеины низкой – ЛПНП – и высокой – ЛПВП – плотности, триглицериды) у обследованных пациентов с СД соответствовали типичным атерогенным нарушениям с нецелевым уровнем ЛПНП (см. табл. 1).

Обсуждение

СД характеризуется множественными факторами риска развития нарушений фосфорно-кальциевого обмена, в том числе снижением фильтрационной функции почек, дефицитом витамина D, нарушением алиментарного поступления кальция и его абсорбцией у данной категории пациентов. При этом ХБП оказывает существенное влияние на гомеостаз фосфора и кальция и способствует развитию МКН, гипокальциемии и гиперфосфатемии. Значимость МКН не ограничивается нарушениями только костного метаболизма. В настоящее время широко обсуждаются внекостные проявления, такие как сосудистая кальцификация, анемия, артериальная гипертензия, повышающие риски смертности пациентов с ХБП и СД [12]. К сожалению, в настоящее время не определено точное значение уровня СКФ, при котором развивается снижение уровня кальция в плазме крови у пациентов с СД, которое бы могло стать ориентиром для начала планового мониторинга.

Известно, что гипокальциемия чаще встречается у пациентов с выраженными стадиями ХБП, где имеются значительные изменения в уровнях 25- и 1,25-гидрокси-витамина D, ПТГ, FGF23 и фосфора, так как снижение сывороточного кальция стимулирует секрецию ПТГ посредством инактивации кальций-чувствительного рецептора (CASR) на главных клетках ОЩЖ [6]. В нашей работе было показано, что даже при сохранной функции почек у пациентов с СД 1 и 2 отмечается выраженная гипокальциемия. По результатам исследования Е.А. Хантаковой и соавт., включившего 235 мужчин с СД 1, из которых 101 (43%) имели диабетическое поражение почек, снижение Ca_{общ} до уровня гипокальциемии было выявлено только на стадии 5 ХБП, у пациентов с ХБП 1–4 стадий уровень кальция соответствовал нормальным значениям и не различался между группами [13].

В другом исследовании на выборке пациентов с СД 1 ($n=210$, средний возраст – 33,5 года, длительность заболевания – 14 лет) и контрольной группой без диабета ($n=77$) было показано достоверное снижение уровней Ca_{общ} и ионизированного кальция у пациентов с СД 1, гипокальциемия была выявлена у 50,6% пациентов с СД 1 [14]. Одним из основных факторов развития гипокальциемии, независимо от диабетического статуса, авторы считают низкое

потребление кальция с продуктами питания в обеих группах пациентов: только 26,7% человек контрольной группы и 12,6% пациентов с СД употребляли с пищей достаточное количество кальция. Эта гипотеза представляется нам наиболее вероятной. Так, отсутствие различий по уровню кальция между подгруппами СКФ и ИМТ при наличии значимых корреляционных связей может быть обусловлено его низкими показателями во всех группах, что, вероятно, связано с алиментарным дефицитом кальция. Однако в нашем исследовании не оценивался статус питания пациентов, что является лимитирующим фактором.

Одним из самых социально значимых, инвалидизирующих последствий МКН являются переломы. Так, при СД 2 риск переломов конечностей увеличивается на 50–80% [15]. По данным метаанализа, проведенного V. Shah и соавт., включавшего 140 тыс. пациентов с переломами, выявлено, что риск развития любого перелома при СД 1 в 3,16 раза выше, чем у лиц без СД, а у женщин с СД 1 риск перелома бедра выше в 5,19 раза по сравнению с женщинами без СД [16]. Кроме того, у пациентов с СД 1 переломы бедра развиваются на 10–15 лет раньше, чем в популяции без СД [17].

У пациентов с СД 2 в метаанализе при оценке относительного риска (ОР) переломов бедра было выявлено, что у мужчин риск выше в 2,8 раза, у женщин – в 2,1 раза [18]. Таким образом, СД признан одним из наиболее значимых предикторов переломов при СД в трудоспособном возрасте как у мужчин (ОР 2,38), так и у женщин (ОР 1,87) [19]. Эти данные подтверждаются результатами исследования, проведенного в отделении остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», выявившего, что распространенность низкотравматичных переломов среди пациентов с СД 2 составляет 69,6% [20]. Приведенные факты подчеркивают актуальность профилактики МКН у пациентов с СД для предупреждения инвалидизации по причине переломов.

По данным литературы, гипокальциемия прогрессирует по мере снижения СКФ и чаще диагностируется у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП [6, 13]. В проведенном нами исследовании получены данные о наличии обратной корреляции между уровнем СКФ и кальция, что подтверждает взаимосвязь этих показателей. Большинство (51,9%) пациентов с СД 1 имели нормальную функцию почек (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²); см. табл. 1; большая часть (73,4%) пациентов с СД 2 имели стадию 3 ХБП (30–60 мл/мин/1,73 м²). Однако при СД 1 более высокие значения кальция отмечались именно у пациентов с выраженной ХБП, этот факт можно объяснить спецификой данной выборки, поскольку все пациенты с СКФ<30 мл/мин/1,73 м² ($n=3$) получали патогенетическую терапию по коррекции МКН (препараты кальция, витамина D и др.). Также можно предположить, что гипокальциемия на начальных стадиях ХБП является сигнальным, пусковым механизмом для компенсаторной работы ОЩЖ, и именно поэтому при снижении СКФ уровень кальция может повышаться.

Ожирение является фактором риска развития гипокальциемии. По данным исследования, проведенного Палестинским центром здравоохранения, включавшего 291 пациента с СД 2, была выявлена значительная связь более низкого уровня кальция с абдоминальным ожирением. Снижение уровня кальция авторы объясняли усугублением дефицита витамина D при ожирении [21]. В нашем исследовании выявлено наличие прямой корреляционной связи между ИМТ и уровнем кальция, при этом установлено, что вне зависимости от массы тела пациентов показатели уровня кальция соответствовали гипокальциемии при обоих типах СД.

Таким образом, при наличии патогенетической связи уровня кальция с СКФ и ИМТ они не являются превалирующими факторами развития гипокальциемии. И это представляет значительный интерес, поскольку ключевым

результатом нашего исследования является высокая распространенность гипокальциемии у подавляющего большинства пациентов с СД (88,3% при СД 1 и 73,6% при СД 2), которая выявляется именно при сплошной оценке уровня кальция у 100% выборки, даже при нормальной массе тела и отсутствии значимого снижения СКФ, что может указывать на дополнительные факторы риска в данной группе и требует более раннего скрининга нарушений.

По результатам проведенного исследования рекомендуется включение оценки уровня кальция крови в перечень стандартного клинического обследования пациентов с СД 1 и 2, которые могут быть отнесены к группе высокого риска гипокальциемии. Мониторинг нарушений показан с целью назначения патогенетической терапии и профилактики осложнений МКН, сопряженных с возможной инвалидизацией вследствие развития переломов. Необходимо проведение дополнительных исследований, включающих более полный спектр маркеров МКН, расширенное лабораторное исследование и денситометрию с расчетом трабекулярного костного индекса, что позволит расширить оценку патогенетических механизмов МКН при СД.

Ограничения исследования

Уровни ПТГ, 25(ОН)D, фосфора в крови в данном исследовании не оценивались, следовательно, невозможно составить полную картину минерального обмена. Необходимо проведение более широкомасштабных исследований.

Заключение

По результатам проведенного скринингового исследования выявлена высокая распространенность гипокальциемии среди пациентов с СД, более выраженная при СД 1. При наличии корреляционной связи показателей кальция с СКФ и ИМТ высокая частота гипокальциемии отмечалась у больных СД даже при отсутствии снижения СКФ и нормальной массе тела, что может указывать на дополнительные факторы риска у данной категории пациентов. Поскольку оценка уровня кальциемии не входит в перечень стандартного клинического обследования, рекомендуется ее включение и проведение регулярного скрининга в группах риска, к которым относятся пациенты с СД. Для анализа факторов необходимо проведение более широкомасштабных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации АААА-А19-119060690023-7.

Вклад авторов. О.К. Викулова, А.В. Железнякова, А.А. Серков – участие в выездах Диамобили в регионы, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; В.Л. Володичева – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; А.К. Еремкина, О.К. Викулова, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева – финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contributions. O.K. Vikulova, A.V. Zheleznyakova, A.A. Serkov participated in Diamobile's trips to the regions, analyzed and interpreted the research results, took part in writing the text of the article; V.L. Volodicheva analyzed and interpreted the research results, took part in writing the text of the article; A.K. Eremkina, O.K. Vikulova, M.V. Shestakova, N.G. Mokrysheva conducted a final analysis of results and edited the text of manuscript. All authors

made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the submitted version.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Елене Анатольевне Ждановой – главному диabetологу Воронежской области, Ларисе Петровне Колиббет – заведующей областным диabetологическим центром Воронежской области, Галине Матвеевне Панюшкиной – главному внештатному эндокринологу Воронежской области, Анне Петровне Вольнкиной – главному специалисту – эндокринологу по г. Воронежу, а также всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), принимавшим участие в работе мобильного медицинского центра Диамобиль в субъекте РФ.

Acknowledgments. The authors thank Elena Anatolyevna Zhdanova, the chief diabetologist of the Voronezh region; Larisa Petrovna Kolimbet, the head of the regional diabetological center of the Voronezh region; Galina Matveevna Panyushkina, the chief freelance endocrinologist of the Voronezh region; Anna Petrovna Volynkina, the head endocrinologist of Voronezh city, as well as all specialists (doctors, nurses, data loggers) who took part in the work of the Diamobil mobile medical center in the constituent territory of the Russian Federation.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(25):4-61 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(25):4-61 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12208
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4-13 [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):4-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000364
3. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(3):160-9 [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):160-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9687
4. Ермоленко В.М., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., и др. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. *Национальные рекомендации*. 2015.
5. Moldovan D, Rusu C, Cacso IM, et al. Mineral and bone disorders, morbidity and mortality in end-stage renal failure patients on chronic dialysis. *Clujul Med*. 2016;89(1):94-103. DOI:10.15386/cjmed-515
6. Seifert ME, Hruska KA. The Kidney-Vascular-Bone Axis in the Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *Transplantation*. 2016;100(3):497-505. DOI:10.1097/TP.0000000000000903
7. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia*. 2017;60:1163-9. DOI:10.1007/s00125-017-4269-4
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». *Сахарный диабет*. 2013;16(25):1-48 [Dedov II, Shestakova MV, Sunstov Yul, et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(25):1-48 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-3879
9. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., и др. Динамический анализ состояния углеводного обмена в субъектах Российской Федерации по данным мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):104-12 [Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, et al. Dynamic analysis of glycaemic control parameters in the regions of Russia according to the data of the mobile medical centre (Diamodul) and Federal Diabetes Register. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12327
10. Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А., и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):39-44 [Zheleznyakova AV, Vikulova OK, Serkov AA, et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodul) in the regions of Russia. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):39-44 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.10.200323
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9. *Сахарный диабет*. 2019;22(151):1-144

- [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(151):1-144 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM22151
12. Бирагова М.С., Грачева С.А., Мартынов С.А. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет*. 2012;15(4):74-80 [Biragova MS, Gracheva SA, Martynov SA. Compromised calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(4):74-80 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5542
 13. Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Анализ фосфорно-кальциевого обмена и функции паращитовидных желез у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2013;16(4):33-7 [Khantakova EA, Khamnueva LYu, Orlova GM. Analysis of the calcium-phosphorus metabolism and function of the parathyroid glands in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(4):33-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2013433-37
 14. Шепелькевич А.П. Состояние показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Военная медицина*. 2012;25:93-102 [Shepel'kevich AP. Sostoianie pokazatelei fosforno-kal'tsievogo obmena u patsientov s sakharnym diabetom 1-go tipa. *Voennaya meditsina*. 2012;25:93-102 (in Russian)].
 15. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocr Metab*. 2006;91(9):3404-10. DOI:10.1210/jc.2006-0614
 16. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med*. 2015;32:1134-42.
 17. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care*. 2015;38:1913-20.
 18. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166:495-505.
 19. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, et al. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int*. 2006;17:1065-77.
 20. Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Переломы костей при сахарном диабете 2 типа: распространенность и факторы риска. *Сахарный диабет*. 2016;19(5):359-65 [Ialochkina TO, Belaia ZhE, Rozhinskaia LJa, et al. Perelomy kostei pri sakharnom diabete 2 tipa: rasprostranennost' i faktory riska. *Sakharnyi diabet*. 2016;19(5):359-65 (in Russian)].
 21. Shahwan MJ, Khattab MH, Jairoun AA. Association of Serum Calcium Level with Waist Circumference and Other Biochemical Health-care Predictors among Patients with Type 2 Diabetes. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(3):292-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU