

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.379-008.64

ДЫДЫШКО
Юлия Васильевна

**СТРУКТУРНЫЕ И КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА
У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.02 – эндокринология

Минск 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Шепелькевич Алла Петровна,**
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Солнцева Анжелика Викторовна,**
доктор медицинских наук, доцент, профессор 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Кундер Елена Владимировна,
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и ревматологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 25 октября 2016 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон: 8 (017) 272 55 98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «____» сентября 2016 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук, доцент



А. В. Волчек

ВВЕДЕНИЕ

Эксперты Всемирной организации здравоохранения в качестве одной из приоритетных проблем современной медицины выделяют хронические неинфекционные заболевания [ВОЗ, 2016]. Согласно данным эпидемиологических исследований в последнее десятилетие отмечается рост числа пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа как в мире [И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 2015], так и в Республике Беларусь, где на 1 января 2016 г. зарегистрировано 17 026 пациентов с СД 1-го типа [А. П. Шепелькевич, 2016].

Медико-социальная значимость проблемы сахарного диабета определяется развитием хронических осложнений, ассоциированных с потерей трудоспособности, ростом инвалидности и смертности, в том числе у пациентов молодого возраста [IDF, 2015]. В настоящее время отдельно выделяют костно-мышечные нарушения диабета, для структурной оценки которых применяется исследование композиционного состава тела [J. A. Shepherd et al., 2015].

Выполнение двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) позволяет определить содержание и распределение минерального, тощего и жирового компонентов тела [R. Mazess et al., 1990]. На сегодняшний день исследование тощего компонента с анализом расчетных индексов является наиболее распространенным методом структурной оценки состояния мышечной ткани [T. L. Kelly, K. E. Wilson, S. B. Heysfield, 2009].

Существуют убедительные данные о том, что уменьшение количества мышечной массы является прогностически неблагоприятным фактором в отношении развития хронических осложнений СД 1-го типа [M. P. Krause, M. C. Riddell, T. J. Hawke, 2010]. Указанные в научной литературе критерии количественной оценки тощего и жирового компонентов неоднозначны, установлены для людей старшего и пожилого возраста [L. A. Burton, D. Sumukadas, 2010] и не могут использоваться у молодых лиц. Перспективным направлением является изучение параметров метаболизма мышечной и жировой тканей у пациентов с СД 1-го типа [A. A. Verrijn Stuart et al., 2012; S. K. Coleman et al., 2015].

При исследовании минерального компонента специфичность костных потерь у пациентов с СД 1-го типа носит дискуссионный характер [H. Pan et al., 2010]. Ведущая роль наследственности в формировании костной ткани [G. Sigurdsson et al., 2008] определяет целесообразность уточнения влияния потенциальных генов-предикторов низкой минеральной плотности кости (МПК).

Приведенные выше сведения обуславливают необходимость выполнения научного исследования с целью выделения особенностей состояния тощего, жирового и минерального компонентов тела для ранней диагностики и профилактики костно-мышечных нарушений у пациентов с СД 1-го типа.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертации соответствует направлениям фундаментальных и прикладных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь до 2015 г. Работа выполнена в рамках программ Национальной академии наук Республики Беларусь, Министерства здравоохранения Республики Беларусь, научных исследований, проводимых учреждением образования «Белорусский государственный медицинский университет» (1-я кафедра внутренних болезней, зав. кафедрой д.м.н., профессор А. Э. Макаревич; кафедра эндокринологии, зав. кафедрой д.м.н., профессор Т. В. Мохорт) в 2007–2015 гг. по следующим темам: Государственная программа научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина» задание № 1.2.15 «Изучение фенотипических и генетических предикторов диабетической остеопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа» утверждена Государственным центром регистрации НИР и ОКР (№ регистрации 20111219 от 07.06.2011 г.); Фонд фундаментальных исследований Академии наук Республики Беларусь, договор №Б10-020 от 1 мая 2010 г. «Изучение генетических предикторов остеопороза при СД 1-го типа», утверждена Государственным центром регистрации НИР и ОКР (№ регистрации 20102640 от 12.10.10 г.); научно-исследовательская работа «Заболевания костно-мышечной системы: оптимизация методов ранней диагностики и лечебно-профилактических мероприятий», выполняемая на 1-й кафедре внутренних болезней с 2008 по 2012 г., впоследствии – на кафедре эндокринологии с 2013 по 2015 г., утверждена Государственным центром регистрации НИР и ОКР (№ регистрации 2008359 от 12.03.2008 г.); научно-исследовательская работа «Механизмы компенсации метаболических нарушений при эндокринопатиях», выполняемая на кафедре эндокринологии в период с 2014 по 2018 гг., утверждена Государственным центром регистрации НИР и ОКР (№ регистрации 20140455 от 14.04.2014 г.).

Тема научного исследования соответствует приоритетному профилактическому направлению социально значимых заболеваний у лиц трудоспособного возраста, определенному Национальной программой демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: установить структурные, клиничко-метаболические и генетические особенности композиционного состава тела (минеральный, жировой и тощий компоненты) для ранней диагностики костных и мышечных нарушений у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1-го типа.

Для реализации поставленной цели определены *задачи*:

1) установить особенности содержания и распределения тощего компонента композиционного состава тела по данным ДРА, уровни биохимических параметров метаболизма мышечной ткани (миостатин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)) у пациентов с СД 1-го типа;

2) оценить накопление и распределение жирового компонента композиционного состава тела по данным ДРА, содержание адипоцитокинов (адипонектин, резистин) у пациентов с СД 1-го типа;

3) провести комплексный анализ состояния минерального компонента кости композиционного состава тела по данным ДРА с оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, фосфор), кальций-регулирующих гормонов (витамин Д, паратиреоидный гормон), маркеров костного метаболизма (щелочная фосфатаза, остеокальцин, β -С-телопептид, остеопротегерин, RANKL) у пациентов с СД 1-го типа;

4) выявить генетический полиморфизм генов *VDR* (FokI, BsmI, TaqI, ApaI), *OPG* (-245T/G, -209G/A), *RANKL* (C/T, rs2296533), установить возможные ассоциации со снижением МПК осевого скелета у пациентов с СД 1-го типа.

Объект исследования: 95 пациентов молодого возраста с СД 1-го типа и 55 лиц контрольной группы, протоколы исследования ДРА осевого скелета и всего тела, образцы крови, опросники, медицинская документация.

Предмет исследования: клиничко-анамнестические данные пациентов с СД 1-го типа, параметры компонентов композиционного состава тела по данным ДРА, биохимические показатели метаболизма костной, мышечной и жировой тканей, генетический полиморфизм генов *VDR*, *OPG* и *RANKL*.

Научная новизна

Впервые проведено исследование компонентного состава тела (тощий, жировой, минеральный компоненты) методом ДРА у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа. По результатам оценки структурных параметров состояния тощего компонента у мужчин с СД 1-го типа выявлено снижение суммарной мышечной массы преимущественно за счет потерь аппендикулярной мышечной массы (АММ). Установлено, что у мужчин с СД 1-го типа вероятность уменьшения скелетной мускулатуры повышена в 5,59 раза, на основании чего разработан алгоритм диагностики низкой АММ. У пациентов молодого возраста с СД 1-го типа определены сопоставимые со здоровыми лицами уровни сывороточного миостатина и ИФР-1.

Выявлены особенности содержания адипоцитокинов у пациентов с СД 1-го типа с учетом пола, свидетельствующие о сопоставимом уровне адипонектина и повышенном уровне резистина сыворотки крови у женщин в сравнении со здоровыми лицами. У мужчин и женщин с СД 1-го типа

определено сопоставимое со здоровыми лицами содержание и распределение жирового компонента.

Установлено снижение абсолютного минерального компонента кости, МПК всего тела и осевого скелета с преобладающей потерей костной плотности в поясничном отделе позвоночника. Впервые в ходе детального изучения содержания МПК поясничных позвонков выявлено преимущественное уменьшение костной массы в области первого позвонка.

Определена большая частота встречаемости генотипа *RANKLCC* гена *RANKL* у пациентов с СД 1-го типа. Получены новые данные, подтверждающие ассоциативную связь генотипа *FokIff* гена *VDR* со снижением МПК осевого скелета у пациентов с СД 1-го типа.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов молодого возраста с СД 1-го типа выявлены различия по половому признаку в содержании и распределении тощего компонента по данным ДРА: для мужчин характерно снижение суммарного тощего компонента преимущественно за счет потерь АММ. Вероятность уменьшения количества скелетной мускулатуры у мужчин с СД 1-го типа повышена в 5,59 раз, на основании чего разработан алгоритм диагностики низкой АММ. У пациентов с СД 1-го типа определены сопоставимые со здоровыми лицами уровни ИФР-1 и миостатина сыворотки крови.

2. У пациентов молодого возраста с СД 1-го типа накопление и распределение жирового компонента по данным ДРА сопоставимо с аналогичными показателями у здоровых лиц. Определены особенности содержания адипоцитокинов, свидетельствующие о наличии различий в уровнях сывороточного резистина по половому признаку (повышение у женщин) и сопоставимом уровне адипонектина в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа по сравнению со здоровыми лицами.

3. Установлено снижение абсолютного минерального компонента кости композиционного состава тела у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа по сравнению с контролем. Низкая МПК осевого скелета выявлена у 15,8 % пациентов молодого возраста с СД 1-го типа с преимущественной потерей костной плотности в области позвоночника. На основании детального анализа состояния МПК поясничного отдела позвоночника установлено наибольшее снижение в первом поясничном позвонке. Определено уменьшение уровней маркеров костеобразования на фоне недостаточного содержания витамина Д.

4. У пациентов с СД 1-го типа наличие генотипа *FokIff* гена *VDR* ассоциировано со снижением МПК осевого скелета, в то же время не выявлена связь генотипов и аллелей полиморфных локусов гена *OPG* (-245T/G, -209G/A) с состоянием МПК. Установлена большая частота встречаемости генотипа *RANKLCC* гена *RANKL* у пациентов с СД 1-го типа.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Научным руководителем предложено направление темы диссертации. Личное участие автора состояло в постановке цели и задач исследования, выборе объекта, предмета и методов диссертации при консультативной помощи научного руководителя (личное участие – 95%).

Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме исследования. Совместно с научным руководителем проанализированы исследования компонентов композиционного состава тела в различных возрастных группах [1, 4], вклад – 90%, оценены результаты работ по состоянию тощего и жирового компонентов при СД 1-го типа в различных регионах мира [3, 8], вклад – 95%. Детально изучены основные методы ранней диагностики нарушений костного метаболизма [5], вклад – 85%, и генетические предикторы низкой МПК у пациентов с СД 1-го типа [2, 6, 9], вклад – 90%. Диссертантом лично осуществлен набор и ведение пациентов с СД 1-го типа, выполнено формирование группы контроля. Совместно с сотрудниками кабинета денситометрии государственного учреждения «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» проведено исследование композиционного состава тела и МПК методом ДРА. При выполнении разделов работы, связанных с оценкой полученных результатов, автором установлены особенности состояния тощего компонента [7, 12, 14, 15, 19, 20, 23], вклад – 95%, и разработан алгоритм выделения групп с низкой мышечной массой [7, 22], вклад – 95%; определены характеристики накопления и распределения жирового [8, 12, 17, 21], вклад – 95%, и оценено состояние минерального [16, 18], вклад – 95%, компонентов у пациентов с СД 1-го типа. Совместно с сотрудниками лаборатории биохимических методов исследования научно-исследовательской части учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» определены полиморфные локусы генов *VDR*, *OPG* и *RANKL*, проанализирована роль генотипов и аллелей указанных генов в формировании низкой МПК [6, 10, 11, 13], вклад – 90%. По результатам генотипирования разработана и утверждена инструкция по применению «Метод оценки риска остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 1 типа» [24], вклад – 90%. Автором проведено формирование компьютерных баз данных, статистический анализ, интерпретация полученных результатов, оформление диссертационной работы.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследования, включенные в диссертацию, докладывались на ежегодных Всемирных конгрессах по остеопорозу, остеоартриту и костно-

мышечным заболеваниями (Севиля, Испания, 2014; Милан, Италия, 2015; Малага, Испания, 2016); 16-м Европейском конгрессе эндокринологов (Вроцлав, Польша, 2014); 18-м Европейском конгрессе эндокринологов (Мюнхен, Германия, 2016); III Евразийском конгрессе ревматологов (Минск, Беларусь, 2016); 12-м Конгрессе национального итальянского общества остеопороза, минерального обмена и заболеваний скелета (Болонья, Италия, 2013); 3-м Европейском обществе молодых ученых эндокринологов (Модена, Италия, 2015), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной здравоохранения завтра» (Москва, Россия, 2016); Республиканской научно-практической конференции «Остеоиммунология: современность и научные перспективы» (Минск, 2015); научной конференции по завершенным в 2013 г. заданиям в рамках Государственной программы научных исследований «Медицина и фармация» (Минск, 2014); Научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета, посвященных Дню белорусской науки (Минск, 2014; Минск, 2015), городском обучающем семинаре «Современные подходы к диагностике и лечению эндокринной патологии (по материалам 18-го Европейского эндокринологического конгресса ECE2016» (Минск, 2016).

Сведения, подтверждающие использование результатов диссертации, содержатся в 1 инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения, и 9 актах внедрения новых методов в работу эндокринологических отделений государственных учреждений и учреждений здравоохранения Республики Беларусь.

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (5,74 авторских листа), 14 тезисов в сборниках международных и республиканских конференций (0,76 авторских листа), 1 инструкция по применению. Без соавторов опубликованы 4 научные работы (1,44 авторских листа), из них 2 статьи в рецензируемых научных журналах (1,18 авторских листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы по теме исследования, главы описания материалов и методов исследования, 3-х глав основных результатов исследования, заключения, библиографического списка использованных источников и списка публикаций соискателя. Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного текста, включает 79 таблиц, 22 рисунка. Библиография включает 153 научные работы (10 страниц), 24 работы автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» на базе отделения эндокринологии и кабинета денситометрии государственного учреждения «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения».

Выполнено одномоментное поперечное исследование, которое включало:

- общее клиническое обследование с детальным анализом анамнестических данных и медицинской документации, опросом на наличие факторов риска остеопороза с оценкой физической активности;
- выполнение композиционного анализа с определением структурных параметров тощего, жирового и минерального компонентов;
- оценку биохимических параметров метаболизма мышечной, жировой и костной тканей;
- анализ структурных параметров тощего, жирового и минерального компонентов;
- исследование генетических предикторов низкой МПК.

Исходно обследовано 124 пациента с СД 1-го типа. С учетом критериев включения и исключения в исследование отобраны 95 пациентов с СД 1-го типа (основная группа) и 55 лиц контрольной группы. *Критерии включения:* наличие СД 1-го типа; длительность заболевания более 2 лет, возраст от 18 до 45 лет. *Критерии исключения:* период менопаузы у женщин; период беременности и лактации; возраст более 45 лет; индекс массы тела более 30 кг/м² и менее 18,5 кг/м²; выраженные стадии хронических осложнений диабета (болевая форма диабетической невропатии, синдром диабетической стопы, хроническая болезнь почек IV–V стадий); заболевания опорно-двигательного аппарата III и IV функциональных классов; хронические заболевания внутренних органов более II степени недостаточности; гипогонадизм (по результатам оценки клинико-лабораторных параметров); сопутствующие заболевания и состояния, ассоциированные со снижением МПК и дегенеративно-дистрофическими изменениями костно-мышечной системы.

Группа контроля сформирована из 55 практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста, обратившихся в государственное учреждение «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» для прохождения профилактического медицинского осмотра, у которых отсутствовали анамнестические, клинические и инструментально-лабораторные признаки патологии эндокринной системы.

Проведено исследование содержания и распределения компонентов композиционного состава тела и оценка МПК методом ДРА на денситометре

«PRODIGY LUNAR» фирмы General Electric Medical Systems (США) с расчетом индексов: мышечной массы (ИММ) = тощая масса (верхних + нижних) конечностей (кг)/рост (м)², тощей массы (ИТМ) = общий тощий компонент (кг)/рост (м)², жировой массы (ИЖМ) = общее количество жира (кг)/рост (м)².

В клинико-диагностической лаборатории государственного учреждения «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» (зав. лабораторией – В. Г. Кравчук) выполнен биохимический анализ крови (креатинин, общий белок, холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, щелочная фосфатаза, общий кальций, фосфор) на автоматическом многоканальном биохимическом анализаторе HITACHI 911 производства «Roche Diagnostics» (Германия) с использованием реагентов «Cormay» (Польша). Уровни ионизированного кальция оценивали на анализаторе электролитов AVL9180 производства «Roche Diagnostics» (Германия) с использованием реагентов «Roche Diagnostics». Уровни β-С-телопептида определяли методом иммуноферментного электрохемилюминесцентного анализа на иммуноферментной системе MODULAR E 170 производства «Roche Diagnostics» (Германия) с использованием реагентов «Roche Diagnostics». На автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) методом иммуноферментного анализа оценивали: содержание диабет-ассоциированных антител (GAD65 и ICA-512) набором ICA 2 Screen (реагенты «DRG», США), уровень сывороточного миостатина (реагенты «R&D Systems», США); уровни остеопротегерина, кальцидиола, ИФР-1, свободного тестостерона, С-пептида в сыворотке крови (реагенты «DRG», Германия); уровни сывороточного резистина и адипонектина (реагенты «Life Technologies», США); уровень остеокальцина (1-43/49) (реагенты «IBL International», Германия); уровень сывороточного RANKL (реагенты «BIOMEDICA», Австрия).

Исследование полиморфных локусов гена *RVD* (FokI, BsmI, TaqI, ApaI) проведено на базе лаборатории биохимических методов исследования научно-исследовательской части учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» методом полимеразой цепной реакции с помощью набора «QIAamp DNA Blood Mini Kit» («Qiagen», США) с последующим рестрикционным анализом согласно протоколу (зав. лабораторией – Ж. А. Ибрагимова). Секвенирование локусов генов *RANKL* (RANKL C/T, rs2296533) и *OPG* (-245T/G, -209G/A) выполнено в Институте биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси (зав. лабораторией – А. А. Гилеп).

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов проведена с помощью программ Excel for Windows (1997–2003), Statistica 10.0

«StatSoft Inc.» (USA), AtteStat, версия 13.1. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние структурных и метаболических параметров мышечной ткани у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1-го типа. Обследованные пациенты с СД 1-го типа и лица контрольной группы были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим данным. Средний возраст составил 30,6 (24,9–37,5) и 29,9 (24,2–34,2) года соответственно ($U=2310$; $p=0,239$), что позволяет отнести пациентов к популяции лиц молодого возраста. Средняя длительность заболевания составила 13 лет (от 2 до 35 лет), возраст манифестации – 17 (12–23) года.

Отмечено повышение уровней диабет-ассоциированных антител (GAD, ICA-512) у обследованных пациентов с СД 1-го типа, что свидетельствует о наличии аутоиммунного компонента в развитии заболевания (ICA 2 Screen – 61,56 (26,59–354,45) ЕД/мл).

Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов основной группы был 8,2 (7,6–8,9)%, что подтверждает отсутствие целевых значений на момент обследования.

При оценке физической активности длительность ходьбы составила 420 минут в неделю как у пациентов с СД 1-го типа, так и у лиц контроля ($U=2211,5$; $p=0,118$), что указывает на сопоставимость групп.

С учетом наличия гендерных различий в антропометрических параметрах анализ данных композиционного состава тела проводился в подгруппах мужчин и женщин основной и контрольной групп.

В исследование были отобраны *60 женщин с СД 1-го типа и 31 пациентка контрольной группы*, сопоставимые по показателям роста ($U=912$; $p=0,883$), массы тела ($U=767,5$; $p=0,175$), индекса массы тела (ИМТ) ($U=707,5$; $p=0,063$), окружности талии ($U=907$; $p=0,850$).

Установлено увеличение тощего компонента рук (4465 (3890–4839) vs 4006 (3610–4553) г; $U=677$, $p=0,044$) и живота (2816 (2517–3008) vs 2613 (2370–2755) г; $U=604$, $p=0,008$) у пациенток молодого возраста с СД 1-го типа по сравнению с женщинами контрольной группы, не выявлены различия в тощем компоненте ног ($U=843$, $p=0,547$) и суммарном количестве тощего компонента рук и ног ($U=783$, $p=0,266$). У женщин с СД 1-го типа определено большее значение ИТМ 14,92 (14,06–16,11) vs 14,35 (13,62–15,10) кг/м², ($U=642$, $p=0,021$) в сравнении с группой контроля, возможно, за счет увеличения содержания тощего компонента рук и живота.

По результатам исследования, включавшего 35 мужчин с СД 1-го типа и 24 пациента контроля, отсутствовали различия между подгруппами по параметрам роста ($U=345,5$; $p=0,254$), массы тела ($U=298$; $p=0,061$), ИМТ ($U=308$; $p=0,085$) и окружности талии ($U=329,5$; $p=0,165$). В основной и контрольной подгруппах мужчин определены сопоставимые ($U=130$; $p=0,423$) уровни свободного тестостерона сыворотки крови: 15,1 (9,0–24,0) и 19,7 (14,8–23,1) нмоль/л, соответствующие нормальным значениям, что подтверждает эугонадное состояние у обследованных мужчин.

Анализ структурных параметров тощего компонента свидетельствует о снижении АММ у мужчин с СД 1-го типа по сравнению с контролем: тощий компонент рук составил 6573 (5915–7454) vs 7540 (6658–8729) г; $U=248$; $p=0,017$; ног – 18054 (16361–19794) vs 20455 (18803–2761) г; $U=208$; $p=0,002$; суммарный тощий компонент рук и ног – 25241 (22102–27784) vs 28370 (25541–31367) г; $U=219$; $p=0,004$. Уменьшение общего ($U=259$; $p=0,027$) и гиноидного тощего ($U=241$; $p=0,013$) компонентов у пациентов основной группы по сравнению с контрольной подтверждает снижение количества АММ у мужчин с СД 1-го типа.

Выявлено уменьшение ИММ (8,14 (7,43–8,55) vs 8,84 (8,16–9,49) кг/м²; $U=201$, $p=0,002$) и ИТМ (17,65 (16,56–18,65) vs 18,69 (17,47–20,02) кг/м²; $U=261$, $p=0,030$) у мужчин с СД 1-го типа по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о наличии снижения количества скелетной мышечной массы у данной категории пациентов.

С учетом достоверных различий ИММ у мужчин основной и контрольной групп и отсутствия общепринятого значения ИММ, соответствующего норме для людей молодого возраста, был проведен ROC-анализ по данному параметру. Определено пороговое значение ИММ, равное 8,44 кг/м², для которого $AUC=0,75\pm 0,064$, $p=0,008$; чувствительность=69,7%, специфичность=70,8%.

Предложен **алгоритм выделения групп снижения АММ**, включающий следующие этапы:

- 1) проведение ДРА с приложением «body composition» мужчинам молодого возраста с СД 1-го типа;
- 2) расчет ИММ по формуле:

$$\text{ИММ} = \frac{\text{тощая масса (верхних + нижних) конечностей (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$$

- 3) учитывая пороговое значение ИММ – 8,44 кг/м², выделение группы мужчин со снижением АММ ($\text{ИММ} \leq 8,44$ кг/м²) и лиц с нормальным количеством АММ ($\text{ИММ} > 8,44$ кг/м²).

Рассчитаны ОШ – вероятности развития состояния при наличии данного признака по отношению к группе контроля. У мужчин молодого возраста с СД 1-го типа вероятность снижения количества АММ в 5,59 раз выше, чем у лиц контрольной группы (ОШ=5,59 (2,88–10,84); $\chi^2=9,16$; $p=0,003$).

Выполнен сравнительный анализ клинико-лабораторных параметров у пациентов с СД 1-го типа для выявления факторов, влияющих на состояние мышечной ткани. У мужчин чаще регистрировались эпизоды гипогликемии ($\chi^2=5,483$; $p=0,019$), преобладали пре- и пролиферативная стадии ретинопатии ($\chi^2=8,78$; $p=0,012$), нефропатия с альбуминурией ($\chi^2=7,032$; $p=0,008$), что может свидетельствовать о худшей компенсации диабета в анамнезе. Различия в распространенности невропатии ($\chi^2=0,068$; $p=0,794$), нефропатии ($\chi^2=2,087$; $p=0,149$), уровнях гликированного гемоглобина (U=1037; $p=0,923$) не установлены. Мужчин имели большую суточную дозу инсулина (U=750,5; $p=0,021$), но не было отличий в количестве единиц инсулина, рассчитанных на килограмм массы тела (U=1038,5; $p=0,932$).

У мужчин и женщин с СД1-го типа выявлены сопоставимые с контролем уровни миостатина сыворотки крови: у женщин – 529,23 (443,55–625,86) vs 604,54 (441,53–745,53) пг/мл, U=296; $p=0,436$; у мужчин – 792,64 (557,03–972,89) vs 704,95 (593,54–790,23) пг/мл, U=90; $p=0,479$ соответственно; и сопоставимое с группами контроля содержание сывороточного ИФР-1: у женщин – 146,77 (121,20–231,36) vs 129,61 (108,58–246,61) нг/мл, U=316,5; $p=0,911$; у мужчин – 106,15 (96,28–138,67) vs 126,7 (107,61–172,88) нг/мл, U=62,5; $p=0,069$.

Состояние структурных и метаболических параметров жировой ткани у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1-го типа.

Обследованные женщины и мужчины с СД 1-го типа были сопоставимы с соответствующими подгруппами контроля по биохимическим параметрам липидного спектра: уровню общего холестерина (U=772; $p=0,188$ и U=297,5; $p=0,060$), ЛПВП (U=901,5; $p=0,815$ и U=367,5; $p=0,422$), ЛПНП (U=831; $p=0,409$ и U=323,5; $p=0,138$), коэффициенту атерогенности (U=761,5; $p=0,159$ и U=373; $p=0,473$), триглицеридам (U=881,5; $p=0,688$ и U=370,5; $p=0,450$).

У *женщин* молодого возраста с СД 1-го типа по сравнению с пациентками контроля не выявлены различия в абсолютном (220584 (16147–25959) vs 18049 (14486–24226) г; U=767; $p=212$) и процентном (34,5 (29,3–38,6) vs 32,6 (26,5–37,2) %; U=820; $p=0,425$) содержании общего жирового компонента. Также не установлены различия в региональном распределении жирового компонента: андройдное распределение жира составило 33,8 (27,1–38,1) vs 32,0 (25,6–37,9) %; U=891,5; $p=0,848$; гиноидное распределение жира – 42,9 (37–46,7) vs 41,9 (35,3–46,6) %; U=872; $p=0,721$. Андройдно-гиноидное отношение (АГО) у пациенток основной и контрольной групп сопоставимо

(0,77 (0,68–0,87) vs 0,78 (0,67–0,87); $U=898,5$; $p=0,895$) и соответствует преимущественно гиноидному распределению жирового компонента.

У мужчин с СД 1-го типа по сравнению с контролем отсутствовали достоверные различия в содержании жирового компонента: доля общего жира в организме составила 21,3 (17,5–28,5) и 23,9 (15,8–26,6) %; $U=385$; $p=0,865$; доля андроида жира – 25,4 (18,8–37,1) vs 30,2 (20,8–35,4) %; $U=362$; $p=0,588$; доля гиноидного жира – 28,1 (24,0–32,0) vs 28,1 (19,9–32,4) %; $U=356,5$; $p=0,528$.

Отсутствовали достоверные различия ИЖМ у женщин (7,52 (6,15–9,51) vs 6,68 (5,02–8,77) $\text{кг}/\text{м}^2$; $U=761$; $p=0,194$) и у мужчин (5,13 (3,29–6,55) vs 5,80 (3,36–6,79) $\text{кг}/\text{м}^2$; $U=378$; $p=0,777$) с СД 1-го типа по сравнению с контрольными подгруппами

У пациентов с СД 1-го типа установлен повышенный уровень резистина сыворотки крови по сравнению с контролем 0,46 (0,35–0,66) vs 0,37 (0,30–0,49) нг/мл; $U=581$; $p=0,034$. Отмечено большее содержание сывороточного резистина у женщин с СД 1-го типа 0,49 (0,38–0,66) vs 0,37 (0,29–0,52) нг/мл; $U=211,5$; $p=0,040$, чем в группе контроля; определена обратная средней силы достоверная связь уровня резистина сыворотки крови с ИЖМ ($\rho= -0,48$; $p=0,004$). У мужчин основной группы не выявлено значимого увеличения уровня резистина 0,42 (0,33–0,68) vs 0,37 (0,31–0,46) нг/мл; $U=88$; $p=0,431$.

Содержание адипонектина у пациентов с СД 1-го типа сопоставимо со здоровыми лицами: 27,77 (27,10–28,42) vs 28,02 (27,38–28,40) нг/мл; $U=797,5$; $p=0,897$. У мужчин и женщин основной группы не установлены различия в уровнях сывороточного адипонектина по сравнению с контролем: у женщин – 27,86 (26,81–28,49) vs 28,20 (27,46–28,45) нг/мл; $U=268$; $p=0,312$; у мужчин – 27,85 (27,16–28,37) vs 26,81 (26,42–27,92) нг/мл; $U=64$; $p=0,079$.

Состояние минерального компонента кости и оценка генетических предикторов низкой МПК у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа.

Установлено снижение абсолютного общего минерального компонента кости у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа по сравнению с контролем: 2552 (2267–2955) vs 2845 (2485–3339) г; $U=1783$; $p=0,003$.

У пациентов с СД 1-го типа определено более низкое содержание абсолютного минерального компонента кости рук ($U=1942,5$; $p=0,019$), ног ($U=1802$; $p=0,004$), туловища ($U=1830,5$ $p=0,005$) и гиноидной области ($U=1796,5$; $p=0,003$), чем у лиц контроля.

Выявлены различия в показателях Z-критерия МПК всего тела (–0,3 (–0,95–0,5) vs 0,6 (0,1–1,1); $p<0,001$), поясничного отдела позвоночника (–0,5 (–1,2–0,1) vs 0,4 (–0,4–0,8); $U=1561,5$; $p<0,001$), шейки бедра (–0,6 (–1,4–0) vs 0,4 (–0,2–0,7); $U=1274,5$; $p<0,001$) и проксимального отдела бедра (–0,57±1,2 (–0,81–(–0,32) vs 0,33±0,83 (0,10–0,55); $p<0,001$) в основной и контрольной группах.

Результаты сравнительного анализа показателей МПК осевого скелета у мужчин и женщин с СД 1-го типа и в подгруппах контроля позволяют провести исследование костных потерь без учета гендерной принадлежности.

Низкая МПК получена у 15,8% обследованных пациентов основной группы и у 3,6% лиц контроля. С учетом ОШ и 95% ДИ наиболее высокая вероятность уменьшения костной плотности у пациентов с СД 1-го типа в области позвоночника (ОШ=7,81 (1,04–58,41); F=0,034; p=0,032) и в любой из обследованных областей осевого скелета (ОШ=4,97; 1,18–20,91); F=0,034; p=0,031).

При детальной оценке МПК поясничного отдела позвоночника установлено преобладающие снижение в первом поясничном позвонке как у пациентов основной ($\chi^2=90,15$; p<0,001), так и у лиц контрольной групп ($\chi^2=37,18$; p<0,001), что свидетельствует об отсутствии специфичности потерь костной плотности при СД 1-го типа.

Отмечено уменьшение содержания общего (2,35 (2,19–2,56) vs 2,52 (2,45–2,57) ммоль/л; U=764; p=0,001) и ионизированного кальция (1,15 (1,12–1,25) vs 1,29 (1,23–1,30) ммоль/л; U=584,5; p <0,001) в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с контролем; не выявлены различия в распространенности гипокальциемии как по уровню общего (F=0,027; p=0,168), так и ионизированного кальция (F=0,035; p=0,086). У пациентов с СД 1-го типа определены более низкие значения содержания кальцидиола в сыворотке крови 49,2 (25,08–81,21) vs 95,99 (78,08–117,14) нмоль/л; U=387; p<0,001. В основной группе отмечено большее количество лиц со снижением витамина Д (менее 75 нмоль/л) – 68,7% по сравнению с контрольной – 23,5% ($\chi^2=18,46$; p<0,001).

Установлено уменьшение маркеров костеобразования у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с группой контроля: щелочная фосфатаза – 77,98 (67,78–85,18) vs 93,4 (75,58–110,8) Ед/л; U=698; p<0,001; остеокальцин – 10,58 (8,08–15,70) vs 19,73 (15,16–26,30) нг/мл; U=545; p<0,001. Выявлено повышение уровней остеопротегерина (4,44 (3,38–5,77) vs 2,74 (2,15–3,54) пмоль/л; U=94; p<0,001) и снижение показателей соотношения RANKL/остеопротегерин (0,03 (0,02–0,06) vs 0,05 (0,04–0,07), U=155; p=0,017) у пациентов основной группы по сравнению с контрольной, что свидетельствует о патогенетических особенностях изменения костного метаболизма у пациентов с СД 1-го типа.

Оценка генетических предикторов низкой минеральной плотности кости у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1-го типа. Проведено исследование генетического полиморфизма гена VDR, OPG и RANKL у 67 пациентов с СД 1-го типа и 29 человек контрольной группы.

При анализе распределение частот генотипов полиморфных локусов гена VDR у пациентов с СД 1-го типа доля гетерозиготных лиц составила: *FokIFf* – 38,8% случаев; *BsmIBb* – 55,2%; *TaqITt* – 56,7%; *ApaIAa* – 49,2%; у лиц контрольной

группы – 41,4%, 48,3%, 48,3% и 55,2% соответственно. Гомозиготный генотип *FokIff* выявлен у 40,3% пациентов с СД 1-го типа, *BsmIbb* – у 10,5%; *TaqItt* – у 7,5%; *ApaIaa* – у 26,9%; у лиц контрольной группы аналогичные генотипы установлены у 24,1%, 20,7%, 20,7% и 27,6% обследованных пациентов. Сравнительная оценка полученных данных не подтвердила значимые различия в распределении частот генотипов изучаемых полиморфных локусов гена *VDR*: *FokI* ($\chi^2=3,02$; $p=0,221$), *BsmI* ($\chi^2=1,82$; $p=0,403$), *TaqI* ($\chi^2=3,49$; $p=0,175$), *ApaI* ($\chi^2=0,55$; $p=0,759$) у пациентов с СД 1-го типа и лиц контрольной группы.

С целью установления возможной связи определенного генотипа или аллеля с состоянием МПК осевого скелета у пациентов с СД 1-го типа были сформированы подгруппа с нормальными показателями МПК (*Z*-критерий более -2) и подгруппа со снижением МПК (*Z*-критерий равно/менее -2).

Анализ распределения генотипов локуса *FokI* у пациентов с СД 1-го типа в выделенных подгруппах методом таблиц сопряженности указывает на наличие связи генотипа *FokIff* с уменьшением костной плотности осевого скелета ($\chi^2=6,48$; $p=0,039$). Не выявлены достоверные различия в распределении генотипов локусов *BsmI* ($\chi^2=0,73$; $p=0,696$), *ApaI* ($\chi^2=0,66$; $p=0,719$) и *TaqI* ($\chi^2=1,33$; $p=0,513$) у пациентов с СД 1-го типа с нормальными и сниженными показателями МПК осевого скелета. Вероятность низкой МПК у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа в 5,19 раз выше при наличии генотипа *FokIff* ($F=0,086$, $p=0,020$; ОШ=5,19 (3,10–8,68)).

При оценке полиморфизма гена *OPG* по локусам *OPG(-245T/G)* и *OPG(-209G/A)* доля гетерозиготных лиц составила у пациентов с СД 1-го типа 19,2%, в группе контроля – 11,5%. Гомозиготный генотип *OPG(-245T/G)TT* и *OPG(-209G/A)GG* определен у 80,8% пациентов основной и у 84,6% лиц контрольной группы. Анализ полученных данных у пациентов с СД 1-го типа и группы контроля не выявил достоверные различия в распределении частот генотипов локусов *OPG(-245T/G)* и *OPG(-209G/A)* ($\chi^2=2,65$; $p=0,266$). Не установлена значимая связь генотипов ($\chi^2=0,004$; $p=0,641$) и аллелей ($\chi^2=0,002$; $p=0,650$) одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена *OPG* со снижением МПК у пациентов с СД 1-го типа.

По результатам исследования гена *RANKL* доля лиц с гетерозиготным генотипом составила у пациентов с СД 1-го типа 76,5 %, у лиц контрольной группы – 96,2%. Установлено, что у пациентов с СД 1-го типа чаще (23,5% vs 3,8%) встречается носительство генотипа *RANKLCC* по сравнению с контрольной группой ($F=0,06$, $p=0,049$). Вероятность наличия данного генотипа у пациентов с СД 1-го типа в 7,69 раза выше, чем у лиц контрольной группы (ОШ=7,69; 1,06–55,95). Не определена значимая связь генотипов ($F=0,01$; $p=0,662$) и аллелей ($\chi^2=0,24$; $p=0,621$) изучаемого полиморфизма гена *RANKL* с состоянием МПК у пациентов с СД 1-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Установлено наличие различий по половому признаку в распределении тощего компонента у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа. Выявлено увеличение тощего компонента рук ($U=677$, $p=0,044$) и живота ($U=604$, $p=0,008$), ИТМ ($U=642$, $p=0,021$) у женщин с СД 1-го типа по сравнению с пациентками контрольной группы. Получено снижение АММ (тощей массы рук ($U=248$; $p=0,017$), ног ($U=208$; $p=0,002$), суммарного количества тощего компонента рук и ног ($U=219$; $p=0,004$)) у мужчин с СД 1-го типа по сравнению с группой контроля. Более низкие значения общего ($U=259$; $p=0,027$) и гиноидного тощего ($U=241$; $p=0,013$) компонентов у мужчин основной группы по сравнению с контролем подтверждают уменьшение количества АММ у пациентов с СД 1-го типа. Рассчитаны сниженные значения ИММ ($U=201$, $p=0,002$) и ИТМ ($U=261$, $p=0,030$) у мужчин с СД 1-го типа по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об уменьшении количества скелетной мышечной массы. Определено значимое ($p=0,008$) пороговое значение ИММ, позволяющее выделить группу мужчин с низкой АММ ($ИММ \leq 8,44$ кг/м²). С учетом ОШ и 95% ДИ установлено, что вероятность уменьшения АММ у мужчин молодого возраста с СД 1-го типа повышена в 5,59 раз. У мужчин ($U=90$; $p=0,479$) и женщин ($U=296$; $p=0,436$) с СД 1-го типа выявлено сопоставимое с контрольными группами содержание сывороточного миостатина и ИФР-1: у женщин – $U=316,5$, $p=0,911$; у мужчин – $U=62,5$, $p=0,069$ [7, 12, 14, 15, 19, 20, 22, 23].

2. У женщин молодого возраста с СД 1-го типа не выявлено достоверных различий в процентном содержании общего жирового компонента ($U=820$, $p=0,425$), андроида ($U=891,5$; $p=0,848$), гиноидного ($U=872$; $p=0,721$), АГО ($U=898,5$; $p=0,895$) и ИЖМ ($U=761$, $p=0,194$) по сравнению с контрольной группой. У мужчин молодого возраста с СД 1-го типа определено сопоставимое с контролем процентное содержание общего жирового компонента ($U=385$, $p=0,865$), андроида ($U=362$; $p=0,588$), гиноидного ($356,5$; $p=0,528$), АГО ($U=285,5$, $p=0,075$) и ИЖМ ($U=378$, $p=0,777$). У пациентов с СД 1-го типа установлено более высокое содержание резистина сывотки крови по сравнению с контрольной группой 0,46 (0,35–0,66) vs 0,37 (0,30–0,49) нг/мл; $U=581$; $p=0,034$; при этом у женщин данный показатель был выше, чем в группе контроля ($U=211,5$; $p=0,040$), у мужчин значимых различий не выявлено ($U=88$; $p=0,431$). Содержание адипонектина у пациентов с СД 1-го типа сопоставимо со здоровыми лицами как в общей группе ($U=797,5$; $p=0,897$), так и подгруппах женщин ($U=268$; $p=0,312$) и мужчин ($U=64$; $p=0,079$) [8, 12, 17, 21].

3. Определено снижение абсолютного общего минерального компонента кости ($U=1783$; $p=0,003$), а также абсолютного минерального компонента кости рук ($U=1942,5$; $p=0,019$), ног ($U=1802$; $p=0,004$), туловища ($U=1830,5$ $p=0,005$) и гиноидной области ($U=1796,5$; $p=0,003$) у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа по сравнению с контролем. Низкая МПК установлена у 15,8% обследованных пациентов с СД 1-го типа. Выявлена более выраженная потеря костной плотности в позвоночнике ($F=0,034$; $p=0,032$) с преимущественным уменьшением МПК в области первого поясничного позвонка ($\chi^2=90,15$; $p<0,001$). Подтверждено снижение уровня маркеров костеобразования у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с контролем: щелочной фосфатазы ($U=698$; $p<0,001$) и остеокальцина ($U=545$; $p<0,001$). Определено повышение содержания остеопротегерина ($U=94$; $p<0,001$) и снижение соотношения RANKL/ОПГ ($U=155$; $p=0,017$) в сравнении с контрольной группой. Отмечено уменьшение уровней кальцидиола ($U=387$; $p <0,001$) в сыворотки крови в сравнении с контролем и большее количество лиц с низким содержанием витамина Д (менее 75 нмоль/л) ($\chi^2=18,46$; $p<0,001$) [6, 12, 13, 16, 18].

4. Выявлена связь полиморфного локуса *FokI* гена *VDR* с состоянием МПК осевого скелета у пациентов с СД 1-го типа ($\chi^2=6,48$; $p=0,039$). Вероятность снижения МПК у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа в 5,19 раз выше при наличии генотипа *FokIff* гена *VDR* (ОШ=5,19; 3,1–8,68). Не подтверждена связь генотипов ($\chi^2=0,004$; $p=0,641$) и аллелей ($\chi^2=0,002$; $p=0,650$) полиморфных локусов гена *OPG* (-245T/G, -209 G/A) с содержанием МПК у пациентов основной группы. Установлено, что у пациентов с СД 1-го типа чаще (23,5% vs 3,8%) встречается носительство генотипа *RANKLCC* по сравнению с контролем ($F=0,06$, $p=0,049$) [6, 10, 11, 13, 24].

Рекомендации по практическому использованию результатов:

1. Врачам-эндокринологам целесообразно назначать мужчинам молодого возраста с СД 1-го типа исследования композиционного состава тела методом ДРА для раннего выявления костно-мышечных нарушений.

2. У мужчин молодого возраста с СД 1-го типа при оценке результатов композиционного состава тела методом ДРА применять разработанный алгоритм диагностики для выявления лиц с низкой АММ.

3. При разработке комплексных лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с диабетической остеопатией целесообразно учитывать более выраженные потери костной плотности в области первого поясничного позвонка.

4. Лабораториям, осуществляющим медико-генетическое типирование, руководствоваться разработанной инструкцией по применению «Метод оценки риска остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 1 типа» при определении полиморфных локусов гена *VDR* и учитывать генотип *FokIff* для интерпретации полученных результатов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Шепелькевич, А. П. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике саркопении / А. П. Шепелькевич, Ю. В. Дыдышко, Е. Г. Плетнева // Лечеб. дело. – 2013. – № 1. – С. 64–72.
2. Шепелькевич, А. П. Современные подходы к выявлению генетических предикторов остеопороза / А. П. Шепелькевич, Ю. В. Дыдышко // Мед. журн. – 2014. – № 3. – С. 49–54.
3. Дыдышко, Ю. В. Возможности оценки состояния мышечного компонента в норме и при сахарном диабете 1-го типа / Ю. В. Дыдышко, А. П. Шепелькевич // Мед. панорама. – 2015. – № 5. – С. 45–50.
4. Дыдышко, Ю. В. Современные возможности применения методов оценки композиционного анализа тела / Ю. В. Дыдышко, А. П. Шепелькевич // Медицина. – 2015. – № 1. – С. 34–39.
5. Bone health in type 1 diabetes: focus on evaluation and treatment in clinical practice / V. V. Zhukouskaya, C. Eller-Vainicher, A. P. Shepelkevich, Y. Dydyshko, E. Cairoli, I. Chiodini // J. of Endocrinol. Invest. – 2015. – Vol. 38, № 9. – P. 941–950.
6. Дыдышко, Ю. В. Генетические предикторы минеральной плотности кости у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа молодого возраста / Ю. В. Дыдышко, А. П. Шепелькевич // Инновационные технологии в медицине. – 2016. – Т. 4, № 1–2. – С. 77–94.
7. Дыдышко, Ю. В. Изменения состояния мышечного компонента у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / Ю. В. Дыдышко // Мед. журн. – 2016. – № 1. – С. 101–106.
8. Дыдышко, Ю. В. Оценка состояния жирового компонента у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Ю. В. Дыдышко // Лечеб. дело. – 2016. – № 3. – С. 68–77.

Статьи в материалах конференций

9. Шепелькевич, А. П. Роль генетического полиморфизма рецептора витамина Д в норме и патологии / А. П. Шепелькевич, Ю. В. Дыдышко // Материалы Второй республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию клинической фармакологии в Республике Беларусь / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» ; редкол.: М. М. Сачек (гл. ред.) [и др.]. – [Опубл. в журн.] Вопр. организации и информатизации здравоохранения. – 2015. – Прил. – С. 123–132.

Тезисы докладов

10. Evaluation of the role of osteoprotegerin gene polymorphisms in type 1-associated bone disorder / V. V. Zhukouskaya, C. Eller-Vainicher, A. P. Shepelkevich, Y. Dydyshko, I. Cairoli, P. Beck-Peccoz, I. Chiodini // 12 Congresso Nazionale Societa Italiana dell'Oseoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro : book of abstracts Bologna, Italy, 14–16 November 2013. – Bologna, 2013. – Anno 13, № 3–4. – P. 144.

11. Dydyshko, Y. Evaluation of the role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in type 1-associated bone disorder / Y. Dydyshko, A. P. Shepelkevich, V. Zhukouskaya // WCO-IOF-ESCEO14 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : abstracts, Seville, Spain, 2–5 April, 2014. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2014. – Vol. 25, suppl. 2. – P. 298.

12. Shepelkevich, A. P. Total body bone density and fat/lean mass distribution in type 1 diabetic patients / A. P. Shepelkevich, Y. Dydyshko, N. A. Vasilieva // WCO-IOF-ESCEO14 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : abstracts, Seville, Spain, 2–5 April, 2014. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2014. – Vol. 25, suppl. 2. – P. 299.

13. Variety of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and serum levels of vitamin D in patients with type 1 diabetes / A. Shepelkevich, Y. Dydyshka, H. Kholodova, N. Vasilieva // 16th European Congress of Endocrinology (ECE 2014) : endocrine abstracts, Wroclaw, Poland, 3–7 May, 2014. – Wroclaw, 2014. – Vol. 35. – P. 143.

14. Dydyshko, Y. Distribution of lean mass in young type 1 diabetic patients / Y. Dydyshko, A. Shepelkevich // WCO-IOF-ESCEO15 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases: abstracts, Milan, Italy, 26–29 March, 2015, 2014. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2015. – Vol. 26, suppl. 1. – P. 600.

15. Dydyshka, Y. State of appendicular muscle mass in young type 1 diabetic patients / Y. Dydyshka // 3rd European Young Endocrine Scientists Meeting (3RD EYES Meeting) : abstracts, Modena, Italy, 24–26 September, 2015 – Modena, 2015. – P. 2.

16. Shepelkevich, A., Levels of serum osteocalcin in type 1 diabetic patients associated with bone disorders / A. Shepelkevich, Y. Dydyshko, N. Vasilieva // WCO-IOF-ESCEO15 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases: abstracts, Milan, Italy, 26–29 March, 2015. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2015. – Vol. 26, suppl. 1. – P. 601.

17. Дыдышко, Ю. В. Оценка состояния жирового компонента композиционного состава тела у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1-го типа / Ю. В. Дыдышко, А. П. Шепелькевич // Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического

здоровоохранения завтра : сб. тез. VII Всерос. конгр. эндокринологов, Москва, Россия, 2–5 марта 2016. – М., 2016. – С. 171.

18. Дыдышко, Ю. В. Содержания минерального компонента кости и параметры фосфорно-кальциевого обмена у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1-го типа / Ю. В. Дыдышко // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, Минск, Респ. Беларусь, 26–27 мая 2016 г. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» ; редкол.: М. М. Сачек (гл. ред.) [и др.]. – [Опубл. в журн.] *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*. – 2016. – Прил. – С. 122–124.

19. Социально-бытовые и клинические факторы, ассоциированные с состоянием мышечного компонента у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1-го типа / Ю. В. Дыдышко, А. П. Шепелькевич, А. В. Соседкова, В. Л. Лобашова // Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра : сб. тез. VII Всерос. конгр. эндокринологов, Москва, Россия, 2–5 марта 2016. – М., 2016. – С. 203.

20. Dydyshka, Y. Assessment of metabolic markers (myostatin, IGF-1), associated with the state of the lean component in young adults with type 1 diabetes / Y. Dydyshka, A. Shepelkevich // 18th European Congress of Endocrinology 2016 (ECE 2016) : endocrine abstracts, Munich, Germany, 28–31 May, 2016. – Munich, 2016. – Vol. 41. – P. 90.

21. Dydyshka, Y. The content of adipocytokines (resistin, adiponektin) in type 1 diabetic patients associated with the amounts of fat component / Y. Dydyshka, A. Shepelkevich // 18th European Congress of Endocrinology 2016 (ECE 2016) : endocrine abstracts, Munich, Germany, 28–31 May, 2016. – Munich, 2016. – Vol. 41. – P. 443.

22. Dydyshko, Y. Diagnosis algorithm of low lean mass in adult men with type 1 diabetes / Y. Dydyshko, A. Shepelkevich // WCO-IOF-ESCEO16 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : abstracts, Malaga, Spain, 14–17 April, 2016. – [Publ.] *Osteoporosis International*. – 2016. – Vol. 27, suppl. 1. – P. 501.

23. Shepelkevich, A. Content of serum myostatin in type 1 diabetic patients associated with amount of muscle mass / A. Shepelkevich, Y. Dydyshko // WCO-IOF-ESCEO16 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : abstracts, Malaga, Spain, 14–17 April, 2016. – [Publ.] *Osteoporosis International*. – 2016. – Vol. 27, suppl. 1. – P. 539.

Инструкция по применению

24. Метод оценки риска остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 1 типа : инструкция по применению №124-1114 : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь от 27.11.2014 / УО «Белорус. гос. мед. ун-т», ГУ «РЦМРБ» ; сост.: А. П. Шепелькевич, Ю. В. Дыдышко, С. С. Корытько, С. И. Марчук. – Минск, 2014 – 10 с.

РЭЗІЮМЭ

Дыдышка Юлія Васільеўна

Структурныя і клініка-метабалічныя асаблівасці кампазіцыйнага складу цела ў пацыентаў маладога ўзросту з цукровым дыябетам 1-га тыпу

Ключавыя словы: цукровы дыябет (ЦД) 1-га тыпу, худы, тлушчавы і мінеральны кампаненты цела, міастацін, рэзісцін, генетычныя прэдыктары нізкай мінеральнай шчыльнасці косці.

Мэта работы: устанавіць структурныя, клініка-метабалічныя і генетычныя асаблівасці кампазіцыйнага складу цела (мінеральны, тлушчавы і худы кампаненты) для ранняй дыягностыкі касцявых і мышачных парушэнняў у пацыентаў маладога ўзросту з ЦД 1-га тыпу.

Аб'ект даследавання: 95 пацыентаў маладога ўзросту з ЦД 1-га тыпу і 55 асоб кантрольнай групы, пратаколы даследавання двайной рэнтгенаўскай абсорбцыяметрыі восевага шкілета і ўсяго цела, узоры крыві, апытальнікі, медыцынская дакументацыя.

Метады даследавання: клінічныя, сацыялагічныя, лабараторныя, інструментальныя, генетычныя і статыстычныя.

Вынікі. Упершыню праведзена даследаванне кампанентнага складу цела метадам двайной рэнтгенаўскай абсорбцыяметрыі ў пацыентаў маладога ўзросту з ЦД 1-га тыпу. Устаноўлена, што ў мужчын з ЦД 1-га тыпу верагоднасць зніжэння шкілетнай мускулатуры павышана ў 5,59 разы, на падставе чаго распрацаваны алгарытм дыягностыкі нізкай апендыкулярнай мышачнай масы. У пацыентаў маладога ўзросту з ЦД 1-га тыпу вызначаны супастаўны са здаровымі асобамі ўзровень сываратачнага міастаціну. Выяўлены асаблівасці ўтрымання адыпацытакінаў у пацыентаў з ЦД 1-га тыпу з улікам полу, якія сведчаць аб супастаўным узроўні адыпанекціну і павышаным узроўні рэзісціну ў жанчын у параўнанні са здаровымі асобамі. У мужчын і жанчын з ЦД 1-га тыпу ўстаноўлена супастаўнае са здаровымі асобамі ўтрыманне і размеркаванне тлушчавага кампаненту. Вызначана зніжэнне абсалютнага мінеральнага кампанента косці, мінеральнай шчыльнасці косці ўсяго цела і восевага шкілета з найбольшай стратай касцявой масы ў паяснічным аддзеле пазваночніка пераважна ў вобласці першага паяснічнага пазванка. Упершыню ўстаноўлена, што ў пацыентаў з ЦД 1-га тыпу наяўнасць генатыпу *FokIff* гена *VDR* асацыявана са зніжэннем мінеральнай шчыльнасці косці восевага шкілета. Вызначана вялікая частата сустракальнасці генатыпу *RANKLCC* гена *RANKL* у пацыентаў з ЦД 1-га тыпу.

Галіна прымянення: эндакрыналогія, рэўматалогія, прамянёвая дыягностыка, лабараторная дыягностыка, агульная ўрачэбная практыка і розныя вобласці ўнутраных хвароб.

РЕЗЮМЕ**Дыдышко Юлия Васильевна****Структурные и клинико-метаболические особенности композиционного состава тела у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1-го типа**

Ключевые слова: сахарный диабет (СД) 1-го типа, тощий, жировой и минеральный компоненты тела, миостатин, резистин, генетические предикторы низкой минеральной плотности кости.

Цель работы: установить структурные, клинико-метаболические и генетические особенности композиционного состава тела (минеральный, жировой и тощий компоненты) для ранней диагностики костных и мышечных нарушений у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа.

Объект исследования: 95 пациентов молодого возраста с СД 1-го типа и 55 лиц контрольной группы, протоколы исследования двойной рентгеновской абсорбциометрии осевого скелета и всего тела, образцы крови, опросники, медицинская документация.

Методы исследования: клинические, социологические, лабораторные, инструментальные, генетические и статистические.

Результаты. Впервые проведено исследование компонентного состава тела методом двойной рентгеновской абсорбциометрии у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа. Установлено, что у мужчин с СД 1-го типа вероятность снижения скелетной мускулатуры повышена в 5,59 раза, на основании чего разработан алгоритм диагностики низкой аппендикулярной мышечной массы. У пациентов молодого возраста с СД 1-го типа определен сопоставимый со здоровыми лицами уровень сывороточного миостатина. Выявлены особенности содержания адипоцитокинов у пациентов с СД 1-го типа с учетом пола, свидетельствующие о сопоставимом уровне адипонектина и повышенном уровне резистина у женщин в сравнении со здоровыми лицами. У мужчин и женщин с СД 1-го типа установлено сопоставимое со здоровыми лицами содержание и распределение жирового компонента. Определено снижение абсолютного минерального компонента кости, минеральной плотности кости всего тела и осевого скелета с наибольшей потерей костной массы в поясничном отделе позвоночника преимущественно в области первого поясничного позвонка. Впервые установлено, что у пациентов с СД 1-го типа наличие генотипа *FokIff* гена *VDR* ассоциировано со снижением минеральной плотности кости осевого скелета. Определена большая частота встречаемости генотипа *RANKLCC* гена *RANKL* у пациентов с СД 1-го типа.

Область применения: эндокринология, ревматология, лучевая диагностика, лабораторная диагностика, общая врачебная практика и различные области внутренних болезней.

SUMMARY

Dydyshka Yuliya

Structural, clinical and metabolic characteristics of body composition in adult patients with type 1 diabetes

Key words: diabetes mellitus (DM) type 1, lean, fat, mineral components of the body, myostatin, resistin, genetic predictors of low bone mineral density.

Aim: to establish the structural, clinical, metabolic and genetic characteristics of body composition (mineral, fat and lean components) for early diagnosis of bone and muscle disorders in adult patients with diabetes type 1.

Objects: 95 adult patients with diabetes type 1 and 55 individuals in the control group, protocols of dual-energy X-ray absorptiometry of the axial skeleton and the total body, blood samples, questionnaires, medical documentation.

Methods: clinical, sociological, laboratory, instrumental, genetic and statistical.

Results. For the first time, the components of body composition by dual-energy X-ray absorptiometry have been investigated in adult patients with diabetes type 1. Based on the developed diagnostic algorithm of low muscle mass it has been established, that the probability of reducing of appendicular muscle mass in men with diabetes type 1 increases in 5.59 times. In adult patients with diabetes type 1 serum myostatin levels has been identified as comparable with healthy individuals. Taking into account gender new features of the content of adipocytokines in patients with diabetes type 1 have been revealed, comparable adiponectin level and increased resistin level in women compared with healthy individuals. In men and women with diabetes type 1 fat component content and distribution has been set as comparable to healthy individuals. Reduction of the absolute bone mineral component and bone mineral density of the whole body and axial skeleton have been defined with the greatest loss of bone density in the lumbar spine, preferably in the first lumbar vertebra. For the first time, it has been established that *FokI*ff *VDR* gene genotype in patients with diabetes type 1 is associated with a reduction in bone mineral density of the axial skeleton. High frequency of genotype *RANKLCC* in patients with diabetes type 1 has been determined.

Field of application: endocrinology, rheumatology, beam X-ray diagnostics, laboratory diagnostics, general practice and internal medicine.

Подписано в печать 08.09.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 60 экз. Заказ 621.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.