

И.Н. Игнатович, Г.Г. Кондратенко, А.В. Гончарик, Г.Г. Короленко
**НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D ЯВЛЯЕТСЯ МАРКЕРОМ
НЕЙРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**
*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
УЗ «10-я городская клиническая больница г. Минска»*

В статье исследована связь уровня 25-ОН-Витамина D, холестерина и триглицеридов сыворотки крови с наличием/отсутствием нейроишемических поражений стопы при сахарном диабете. Установлено, что уровень 25-ОН-Витамина D менее 30 нмоль/л связан с достоверно большим числом нейроишемических поражений стоп пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: 25-ОН-Витамин D, холестерин, триглицериды.

I.N. Ignatovich, G.G. Kondratenko, A.V. Goncharik, G.G. Korolenko
**LOW LEVEL VITAMINA D THE MARKER OF THE NEUROISCHEMIC FORM OF
THE SYNDROME OF DIABETIC FOOT**

The relationship between the serum levels of 25-OH-Vitamin D, cholesterol and triglycerides vs presence/absence neuroischaemic foot lesions of patient with diabetes was researched in the article. The level of 25-OH-Vitamin D less than 30nmol/l reliably connected with the major number neuroischaemic foot lesions of patients with diabetes.

Key words: 25-OH-Vitamin D, cholesterol, triglycerides.

Синдром диабетической стопы – это инфекция, язва и(или) деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей. Нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы представляет собой сочетание диабетической полинейропатии и критической ишемии вследствие окклюзионно-стенотического поражения артерий нижних конечностей. Это проявляется язвенно-некротическими поражениями стопы и болевым синдромом, резистентными к медикаментозному лечению. Ранняя диагностика факторов, которые могут вести к поражению артерий и развитию нейроишемической формы синдрома диабетической стопы является важным условием предотвращения язвенно-некротического поражения стопы и эффективного лечения этой патологии. Выявление факторов риска развития нейроишемической формы синдрома диабетической стопы является показанием для проведения комплекса мероприятий, направленных на устранение неблагоприятных влияний и предотвращение прогрессирования поражения артерий [1].

Витамин D – группа биологически активных веществ (в том числе холекальциферол и эргокальциферол). Холекальциферол синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже и поступает в организм человека с пищей. Эргокальциферол может поступать только с пищей. Для активации холекальциферол сначала должен превратиться в печени в 25-гидрокси-холекальциферол, а затем в почках – в 1,25-дигидрокси-холекальциферол (кальцитриол). При оценке адекватности обеспечения конкретного человека витамином D, наиболее полезным и универсальным лабораторным показателем является концентрация 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови. Её минимальное значение, обеспечивающее оптимальное здоровье костей у большинства людей в популяции, составляет 50 нмоль/л [5].

Несколькими крупными эпидемиологическими исследованиями сделано заключение о связи

недостаточности витамина D с ростом летальности [7, 2]. В результате этого стало очевидным то, что витамин D обладает значительно большими биологическими эффектами в организме человека, чем хорошо известные эффекты на обмен кальция и метаболизм костной ткани. Стало очевидным, что недостаточность витамина D оказывает важные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Несколькими исследованиями установлен факт преобладания дефицита витамина D у пациентов с заболеваниями периферических артерий, коронарных артерий у пациентов, перенесших инсульт [6, 14]. Низкий уровень витамина D связан с гипертензией, ожирением и сахарным диабетом, т.е. с кардиоваскулярными факторами риска. Выявлен факт иницирующего влияния низкого уровня витамина D на развитие атеросклероза [12, 9]. Выявлена тесная взаимосвязь между низким уровнем витамина D и патологией артерий, независимая от традиционных кардиоваскулярных факторов риска [11].

Дефицит витамина D – явление достаточно распространённое. В США распространённость дефицита витамина D у взрослых и детей старше 1 года составила 8% (уровень менее 30 нмоль/л). К этой группе примыкает 24% людей со статусом «риск неадекватного потребления» (уровень 30–49 нмоль/л). В сумме это почти треть населения США. Распространённость дефицита витамина D имеет возрастные, половые и этнические особенности. Она меньше у более молодых людей, мужчин и белых испанцев [8]. В ряде других стран, с достаточным уровнем солнечного излучения, таких как Индия, Пакистан, Иран, Китай, значительная доля населения (по некоторым данным, до 60–80%) имеют симптомы дефицита витамина D [4, 13, 10]. В богатой стране Катар с достаточным количеством солнечного излучения крайне низкий уровень (менее 25 нмоль/л) витамина D имеют 46% обследованных пациентов в возрасте 46±12 лет, и это сопровождается возрастанием частоты инфаркта миокарда в 3 раза [3].

Цель исследования: исследовать влияние уровня 25-ОН-Витамина D, холестерина и триглицеридов сыво-

Таблица 1. Распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня 25-ОН-Витамина D сыворотки крови.

Название рубрики	Уровень 25-ОН-Витамина D		Итого
	менее 30,0 нмоль/л	30,0 нмоль/л и более	
Группа 1 Нейроишемическая форма СДС	17	5	22
Группа 2 Сахарный диабет без поражения стопы	3	15	18
Итого	20	20	40

Таблица 2. Распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня холестерина сыворотки крови.

Название рубрики	Уровень холестерина		Итого
	менее 5,2 ммоль/л	5,2 ммоль/л и более	
Группа 1 Нейроишемическая форма СДС	16	6	22
Группа 2 Сахарный диабет без поражения стопы	2	16	18
Итого	18	22	40

Таблица 3. Распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня триглицеридов сыворотки крови.

Название рубрики	Уровень триглицеридов		Итого
	менее 2,0 ммоль/л	2,0 ммоль/л и более	
Группа 1 Нейроишемическая форма СДС	19	3	22
Группа 2 Сахарный диабет без поражения стопы	12	6	18
Итого	31	9	40

ротки крови на наличие/отсутствие нейроишемических поражений стопы при сахарном диабете.

Материал и методы

Проспективное исследование включает 40 пациентов, лечившихся в Центре «Диабетическая стопа» г. Минска и отделении эндокринологии УЗ «10 ГКБ г. Минска» в 2012 году. У всех пациентов проводилось определение уровня 25-ОН-Витамина D, холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Уровень 25-ОН-Витамина D определялся с помощью набора реагентов 25-ОН-Витамин D, 96 тестов, IDS, AC-57F1, Великобритания. Измерение оптической плотности растворов проводили на спектрофотометре «Stat Fax-3200» (Awareness Technology, США), 2004 г. выпуска. Уровень холестерина и триглицеридов определялся на анализаторе Hitachi 912/

Для исследования влияния уровня 25-ОН-Витамина D, холестерина и триглицеридов в сыворотке крови пациента на характер течения сахарного диабета выделены 2 группы пациентов.

Группа 1 – 22 пациента с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы и язвенно-некротическими поражениями стопы.

Группа 2 – 18 пациентов с сахарным диабетом без язвенно-некротических поражений стопы.

Группа 1 (пациенты с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы и язвенно-некротическими поражениями стопы) включает 22 пациента (12 мужчин и 10 женщин). Уровень 25-ОН-

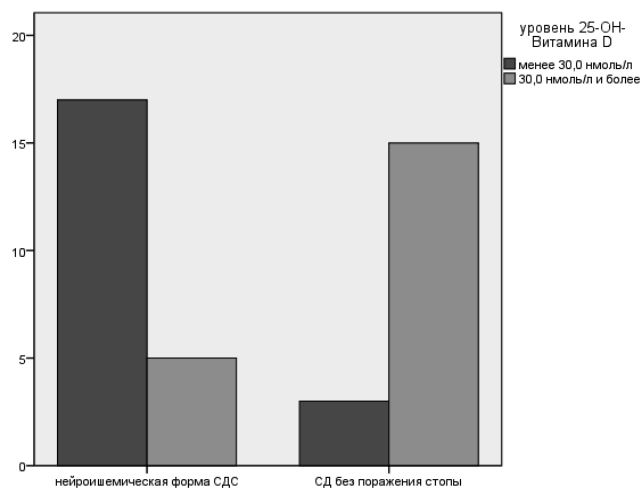


Рис. 1. Распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня 25-ОН-Витамина D сыворотки крови.

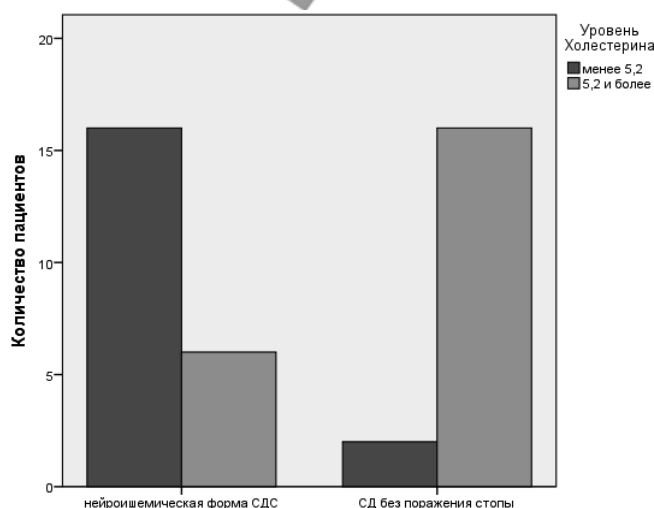


Рис. 2. Распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня холестерина сыворотки крови.

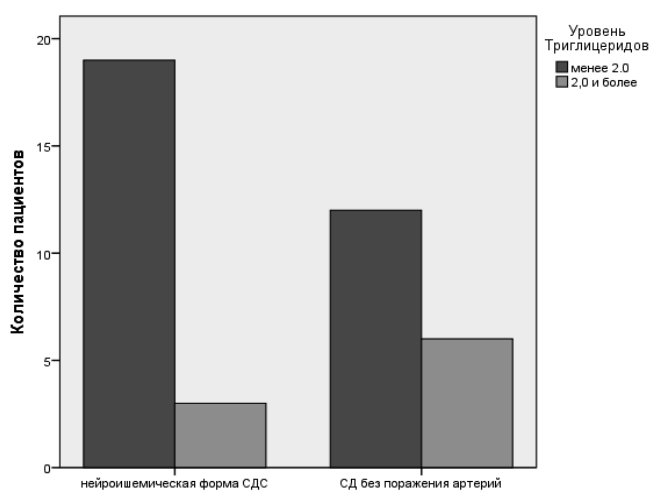


Рис. 3. Распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня триглицеридов сыворотки крови.

Оригинальные научные публикации

Витамина D составил от 13,0 нмоль/л до 54,0 нмоль/л, медиана 22,0 нмоль/л (25-й процентиль = 18 нмоль/л, 75-й процентиль = 28 нмоль/л). Уровень холестерина от 2,80 ммоль/л до 6,60 ммоль/л, медиана 4,70 ммоль/л (25-й процентиль = 3,40 ммоль/л, 75-й процентиль = 5,40 ммоль/л). Уровень триглицеридов составил от 0,73 ммоль/л до 2,89 ммоль/л, медиана 1,70 ммоль/л (25-й процентиль = 1,03 ммоль/л, 75-й процентиль = 1,98 ммоль/л).

Группа 2 (пациенты с сахарным диабетом без язвенно-некротических поражений стопы) включает 18 пациентов (6 мужчин и 12 женщин). Уровень 25-ОН-Витамина D составил от 24,0 нмоль/л до 61,0 нмоль/л, медиана 45,0 нмоль/л (25-й процентиль = 36,50 нмоль/л, 75-й процентиль = 51,25 нмоль/л). Уровень холестерина от 4,80 ммоль/л до 9,60 ммоль/л, медиана 6,40 ммоль/л (25-й процентиль = 5,30 ммоль/л, 75-й процентиль = 7,75 ммоль/л). Уровень триглицеридов составил от 0,75 ммоль/л до 3,96 ммоль/л, медиана 1,93 ммоль/л (25-й процентиль = 1,31 ммоль/л, 75-й процентиль = 2,37 ммоль/л).

Критериями включения пациентов в группу 1 явились:

1. сахарный диабет;
2. характерные акральные некрозы, ишемические трофические язвы стопы и/или боли в покое;
3. отсутствие пульсации артерий стопы;
4. проявления диабетической нейропатии 2-3 степени (снижена или отсутствует) при исследовании микрофиламентом по методике Zigber-Carville.

Критериями включения пациентов в подгруппу 2 явились:

1. сахарный диабет;
2. отсутствие язвенно-некротических поражений стопы;
3. удовлетворительная пульсация артерий стопы.

Критериями исключения пациентов из исследования явились:

1. отсутствие сахарного диабета;
2. нейропатические язвенные поражения стопы.

Результаты и обсуждение

25-ОН-Витамин D. Статистическая обработка данных была проведена при помощи Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0. Непрерывные количественные переменные для двух независимых групп представлены в виде среднего и стандартных отклонений, так как согласно результатам теста Колмогорова-Смирнова распределение в обеих группах близко к нормальному ($p=0.848$ и 0.098 , соответственно). Сравнение средних двух групп проводилось по t -критерию для независимых выборок. Различие считалось достоверным при вероятности ошибки менее 5% ($p<0.05$). Вывод: различие между двумя группами статистически достоверно ($p<0.05$).

Для исследования достоверности различия состояния стоп от уровня 25-ОН-Витамина D у пациентов группы 1 и группы 2 использован Chi-Square Tests. Выявлено, что при уровне 25-ОН-Витамина D менее 30 нмоль/л $\chi^2=14,545$, $p<0,001$. Поэтому нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о различии в количестве пациентов, отнесенных к разным группам исходя из течения сахарного диабета (пациенты с нейроишемической формой

синдрома диабетической стопы и язвенно-некротическими поражениями стопы; пациенты с сахарным диабетом без язвенно-некротических поражений стопы). *Достоверно более низкий 25-ОН-Витамина D уровень отмечен в группе 1, у пациентов которой имелись признаки клинически значимого поражения артерий нижних конечностей, что явилось причиной язвенно-некротического поражения стоп.*

Распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости уровня 25-ОН-Витамина D сыворотки крови (менее 30,0 нмоль/л и 30,0 нмоль/л и более) представлено в таблице 1.

Графическое распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня 25-ОН-Витамина D, при которых Chi-Square Tests выявил достоверные различия ($p<0,001$) представлено на Рис.1.

Холестерин. Для исследования достоверности различия состояния стоп от уровня холестерина у пациентов группы 1 и группы 2 использован Chi-Square Tests. Выявлено, что при уровне холестерина менее 5,2 ммоль/л $\chi^2=15,186$, $p<0,001$. Поэтому нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о различии в количестве пациентов, отнесенных к разным группам исходя из течения сахарного диабета (пациенты с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы и язвенно-некротическими поражениями стопы; пациенты с сахарным диабетом без язвенно-некротических поражений стопы). *Однако достоверно более высокий уровень холестерина отмечен у пациентов в группе 2, в которой отсутствовали признаки клинически значимого поражения артерий нижних конечностей.*

Распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня холестерина сыворотки крови (менее 5,2 ммоль/л и 5,2 ммоль/л и более) представлено в таблице 2.

Графическое распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня холестерина, при которых Chi-Square Tests выявил достоверные различия ($p<0,001$) представлено на Рис.2.

Триглицериды. Для исследования достоверности различия состояния стоп от уровня триглицеридов у пациентов группы 1 и группы 2 использован Chi-Square Tests. Выявлено, что при уровне триглицеридов менее 2,0 ммоль/л $\chi^2=2,203$, $p=0,138$. Поэтому нулевая гипотеза не отклоняется и не принимается альтернативная гипотеза о различии в количестве пациентов, отнесенных к разным группам исходя из течения сахарного диабета (пациенты с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы и язвенно-некротическими поражениями стопы; пациенты с сахарным диабетом без язвенно-некротических поражений стопы).

Распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня триглицеридов сыворотки крови (менее 2,0 ммоль/л и 2,0 ммоль/л и более) представлено в таблице 3.

Графическое распределение пациентов группы 1 и группы 2 в зависимости от уровня триглицеридов, при которых Chi-Square Tests не выявил достоверных различий ($p=0,138$) представлено на Рис.3.

Выводы

1. Эффекты 25-ОН-Витамина D в организме гораздо шире, чем только влияние на уровень кальция

и метаболизм костной ткани. Одним из мало изученных его эффектов является влияние на окклюзионно-стенотическое поражение артерий вследствие атеросклероза.

2. При уровне 25-ОН-Витамина D менее 30 нмоль/л отмечается достоверно большее число нейроишемических поражений стоп пациентов с сахарным диабетом, связанных со снижением артериального притока вследствие окклюзионно-стенотического поражения артерий нижних конечностей.

3. Исследование уровня 25-ОН-Витамина D может быть использовано для ранней диагностики нейроишемической формы синдрома диабетической стопы.

4. Уровень 25-ОН-Витамина D менее 30 нмоль/л является маркером нейроишемической формы синдрома диабетической стопы более специфическим, чем уровень холестерина и триглицеридов.

Литература

1. *Игнатович, И.Н., Кондратенко Г.Г., Сергеев Г.А., Корниевич С.Н., Храпов И.М.* Результаты лечения пациентов с хронической критической ишемией при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова-2011.-№6.-С.51-55.

2. *Dobnig, H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al.* Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality/ ArchIntern Med -2008-168-p.1340-1349.

3. *El-Menyar, A, Rahil A, Dousa K, Ibrahim W, Ibrahim T, Khalifa R, Abdel Rahman MO:* Low vitamin d and cardiovascular risk factors in males and females from a sunny, rich country/ Open Cardiovasc Med J- 2012-№6-p.76-80.

4. *Harinarayan, CV, Joshi SR* Vitamin D status in India - Its implications and Remedial Measures (англ.) / Journal of the Association of Physicians of India. - 2009. - January. - Т. 57 - p. 40-48. - PMID 19753759.

5. *Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors (2011).* «Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D» (National Academies Press (US)). PMID 21796828.

6. *Melamed, ML, Michos ED, Post W, Astor B.* 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population/ Arch Intern Med -2008- 168-p.1629-1637.

7. *Melamed, ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004/ Arterioscler Thromb Vasc Biol -2008- 28-p.1179-1185.

8. *National Center for Health Statistics.* National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2006. Реж. доступа :http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes_questionnaires.htm.

9. *Pittas, AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B.* The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis/ J Clin Endocrinol Metab- 2007- 92-p.2017-2029.

10. *Shanker, J, Maitra A, Arvind P, Nair J, Dash D, Manchiganti R, Rao VS, Radhika KN, Hebbagodi S, Kakkar VV.* Role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphisms in relation to coronary artery disease: the Indian atherosclerosis research study/ Coron Artery Dis- 2011 -Aug;22(5)-p.324-332.

11. *Van de Luijckgaarden K.M., Vote M.T., Hoeks S.E., Bakker E.J. et al.* / European Journal of Vascular and Endovascular Surgery -44 -2012-p. 301-306.

12. *Wang, TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease/ Circulation- 2008-117-p.503-11.

13. *Ziaee, A, Javadi A, Javadi M, Zohal M, Afaghi A* Nutritional Status Assessment of Minodar Residence in Qazvin City, Iran: Vitamin D Deficiency in Sunshine Country, a Public Health Issue (англ.) // Global Journal of Health Science. - 2013. - В. 1. - № 5. - p. 174-179. - ISSN 1916-9736. - DOI:10.5539/gjhs.v5n1p174

14. *Zittermann, A, Koerfer R.* Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease/Curr Opin Clin Nutr Metab Care -2008-11-p.752-757.

Поступила 20.02.2013 г.