

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.7:616.37

В. В. Мануленко, А. Н. Шишкин, С. О. Мазуренко

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Сахарный диабет — одна из важнейших проблем клинической эндокринологии, о чем свидетельствуют его распространенность и изменения во всех органах и системах. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) количество больных сахарным диабетом (СД) к 2025 г. в развитых странах увеличится на 41 % (с 51 млн до 72 млн человек). В глобальном масштабе рост числа больных СД составит 122 % — со 135 млн до 300 млн человек [1]. Среди всех смертных случаев в мире на долю СД приходится 1,4 % [2]. Совершенствование методов лечения больных СД способствовало увеличению продолжительности их жизни и, следовательно, повышению частоты поздних осложнений. Именно они определяют качество жизни, а нередко и жизненный прогноз у таких пациентов [3]. Сахарный диабет характеризуется появлением острых и хронических осложнений, различающихся по скорости развития и тяжести. Как правило, они неблагоприятно влияют на качество жизни больного и приводят к значительно более ранней инвалидности и смерти [4, 5].

В последнее время в группу хронических осложнений СД все чаще включают патологическое изменение костной ткани [6]. Убедительные данные свидетельствуют о том, что при СД имеется тенденция к снижению костной массы и изменению микроархитектоники костной ткани. Процесс, сопровождающийся снижением костной плотности, ведет к повышению риска развития переломов. При этом неадекватную «пиковую» костную массу можно рассматривать в качестве важной детерминанты остеопороза. Имеющиеся данные указывают на то, что у больных СД 1-го типа с детского возраста «пиковая» костная масса значительно меньше, чем у здоровых лиц, и, следовательно, они имеют низкую «стартовую точку», от которой начинается обусловленная возрастными изменениями потеря костного вещества [7, 8].

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Это определение сформулировано на международных конференциях по остеопорозу (ОП) в Копенгагене (1990 г.) и Гонконге (1993 г.) и является в настоящее время общепринятым. Остеопороз — одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета, частота которого повышается с возрастом. Согласно данным ВОЗ, проблемы ОП как причины инвалидизации и смертности больных от переломов костей (особенно проксимальных

© В. В. Мануленко, А. Н. Шишкин, С. О. Мазуренко, 2009

отделов бедренных костей) занимают четвертое место среди неинфекционных заболеваний, уступая болезням сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарному диабету [9–11]. Это обусловлено широкой распространенностью ОП, его многофакторной природой, поздней диагностикой и несвоевременным началом лечения.

Наиболее характерными переломами при остеопорозе являются переломы проксимальных отделов бедра, тел позвонков и дистальных отделов костей предплечья, хотя могут встречаться переломы любой локализации. Переломы костей в старших возрастных группах значительно чаще имеют место у женщин. Более половины всех переломов костей среди взрослых может быть связано с остеопорозом [12, 13].

Патофизиологические аспекты развития остеопороза у больных СД до конца не изучены. Тем не менее многофакторную природу данного осложнения можно считать установленной. В несколько упрощенном виде метаболизм костной ткани можно представить 5 основными формами [14–17]: недостаточность образования костной ткани; повышенное ее разрушение; сочетание уменьшенного образования с увеличенным разрушением; одновременное, но неодинаково повышенное образование и разрушение костной ткани; сочетание особенно уменьшенного образования с уменьшенной резорбцией [18].

Определенное и немаловажное значение имеют лабораторные методы исследования, хотя ни один из них в отдельности не коррелирует с плотностью костной ткани [19].

Биохимические маркёры костного метаболизма исследуют для оценки скорости протекания процессов костного ремоделирования и диагностики ОП с высоким или низким темпом костного обмена либо разобщенности или дисбаланса его составляющих костной резорбции и костеобразования [20]. К маркёрам костеобразования относят активность общей щелочной фосфатазы в крови и ее костного изофермента, остеокальцин (глапротеин, синтезируемый остеообластами), пропептид человеческого коллагена 1-го типа. Золотым стандартом среди маркёров костеобразования в настоящее время признают исследование остеокальцина [21–23]: паратгормон; остеокальцин (ОК); щелочная фосфатаза (ЩФ); витамин D и его метаболиты; кальцитонин (КТ) [24, 25].

В диагностике остеопороза золотым стандартом является применение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), позволяющей измерять содержание костного минерала в любом участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме; аксиальная компьютерная томография измеряет минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничных позвонков, разделяя трабекулярные и кортикальные костные структуры, измеряя объемные показатели в г/см^3 [26, 27]. Стандартными (автоматическими) программами для DEXA-денситометров являются программы для поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, костей предплечья и программа «все тело». Наряду с абсолютными показателями плотности кости в г/см^3 исследуемого участка в результатах денситометрии автоматически вычисляется Z-критерий в процентах от половозрастной популяционной нормы и в величинах стандартного отклонения от нее (SD). Также рассчитывается и T-критерий — в процентах или величинах SD от пиковой костной массы лиц соответствующего пола. По T-критерию оценивается выраженность остеопении или остеопороз по рекомендациям ВОЗ. В данном случае термином «osteopenia» обозначается доклиническая стадия ОП [28].

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 40 пациентов, 35 женщин и 5 мужчин, больных СД 2-го типа. Критериями включения являлись: отсутствие тяжелых соматических заболеваний — ХПН, выраженной анемии, дыхательной недостаточности, указаний в анамнезе на наличие инсульта, инфаркта и др. Также были

исключены лица с протеинурической стадией нефропатии и пролиферативной ретинопатией. В период обследования больные не получали лекарственных препаратов, способных влиять на состояние плотности костной ткани. Длительность СД составляла $14,10 \pm 1,64$ года, средней возраст — $52,89 \pm 3,63$ года.

Обязательный объем диагностических исследований соответствовал методическим рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ и включал в себя клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, инструментальные методы исследования — измерение артериального давления (АД) по методу Короткова, ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, УЗИ брюшной полости и почек. Все пациенты были осмотрены окулистом и неврологом с целью выявления симптомов ретинопатии и нейропатии. Подробно изучался анамнез заболевания, особенности течения, возраст, когда дебютировал СД. Ретроспективно оценивалась степень компенсации СД, наличие острых осложнений СД — кетоацидоза, гипогликемических состояний. Наряду с типичной для СД симптоматикой активно выявлялись жалобы со стороны костной системы. Уделялось внимание образу жизни пациентов — соблюдению предписанного эндокринологом режима лечения, особенностям питания, физической активности, наличию вредных привычек, факторов остеопороза.

При изучении анамнеза заболевания выявились такие особенности, как возраст, когда манифестировал СД, соблюдение режима лечения (в представлении самого пациента), отягощенность семейного анамнеза по СД, остеопорозу, наличие вредных привычек — курение, злоупотребление алкоголем. Осложнения СД встречались: диабетическая полинейропатия — в 100 % случаев; диабетическая ретинопатия — 37,5 %. Из 35 женщин, представленных в этой группе, 3 (8,5 %) человека имели в анамнезе раннюю менопаузу, 2 (5,7 %) — нарушение менструального цикла.

Больные получали терапию сахароснижающими препаратами либо комбинированную терапию: инсулинотерапия и таблетированная терапия. При оценке особенностей течения заболевания мы пытались в первую очередь выяснить отношение пациентов к своему заболеванию, соблюдение режима лечения, своевременность прохождения рекомендованного обследования окулиста, невролога, специалиста по диабетической стопе (подиатра), возможность самоконтроля (наличие глюкометра), ведение дневника самоконтроля.

Нас интересовал уровень гликемии, который пациенты считали для себя нормальным, частота гипогликемических реакций, чувствительность к гипогликемиям.

Потерю костной ткани определяли методом двухэнергетической рентгенологической абсорбциометрии с использованием ДРА (аппарат QDR-4500 Elite фирмы Hologic, USA) в Центре диагностики и лечения остеопороза ЦМСЧ № 122. Исследование выполняли в трех стандартных отделах скелета (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра, предплечье). Оценивали минеральную плотность костей поясничного отдела L1–L4 позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья. Для статистической обработки полученных данных применяли программу прикладного статистического анализа «StatSoft Statistica v.6».

Результаты исследования. Выявлено, что отношение к заболеванию у пациентов было различным. Только 15 (37,5 %) пациентов с СД 2-го типа считали для себя необходимым сохранять те показатели, которые по современным представлениям отвечают критериям компенсации (5,0–6,0 ммоль/л натощак и до 7,8 ммоль/л после еды). Они систематически контролировали гликемию, наблюдались у эндокринолога, полностью владели методом самоконтроля, посещали «Школу диабета». Неотложные состояния у этих больных развивались редко. Остальные пациенты не придерживались строгого режима лечения,

о компенсации СД судили по самочувствию, редко посещали эндокринолога. Гликемию натощак 8–10 ммоль/л они считали вполне удовлетворительной. В этой подгруппе наиболее часто наблюдались кетоацидоз, гипогликемия, экстренные госпитализации в стационар. Компенсация СД составляла — гликированный гемоглобин $7,5 \pm 0,22$ %.

При изучении наследственности выявлена высокая частота отягощенности семейного анамнеза по СД и ОП у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Наличие вредных привычек — курение, употребление спиртного — отмечалось с одинаковой частотой: 5 пациентов были курильщиками — 12,5 %, 5 пациентов употребляли алкоголь — 12,5 %.

Результаты биохимического обследования данной группы пациентов включало определение липидного спектра и состояния фосфорно-кальциевого обмена. Для липидного обмена получены следующие данные: общий холестерин — $5,81 \pm 0,5$ ммоль/л; липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) — $1,52 \pm 0,02$ ммоль/л; липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) — $1,78 \pm 0,03$ ммоль/л; триглицериды — $1,12 \pm 0,02$ ммоль/л; коэффициент атерогенности — $1,87 \pm 0,04$ ммоль/л. Помимо определения в биохимическом анализе общего кальция, фосфора и щелочной фосфатазы (табл. 1) у пациентов определялся уровень паратгормона и остеокальцина (табл. 2).

Таблица 1

Показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (n = 40)

Показатель	Результат исследования	Норма
Общий кальций, ммоль/л	$2,33 \pm 0,03$	2,05–2,54
Фосфор, ммоль/л	$1,19 \pm 0,04$	0,87–1,45
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	$139,7 \pm 0,04$	98–279

Таблица 2

Показатели паратгормона, остеокальцина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (n = 40)

Показатель	Результат исследования	Норма
Паратгормон, пг/мл	$49,32 \pm 2,7$	15–65
Остеокальцин, нг/мл	$19,92 \pm 0,8$	11–32

Нарушений функции щитовидной железы у данной группы пациентов не было выявлено. Показатели гормона фона: ТТГ — $2,470,1$ мкМЕ/мл; общий Т4 — $107,31 \pm 1,5$ пмоль/л; общий Т3 — $3,93 \pm 0,58$ пмоль/л. У всех пациентов, вошедших в исследование, в трех отделах скелета выраженность дефицита минеральной плотности костной ткани (пропорции остеопении: $-2,5 < T < -1,0$ и остеопороз $-T < 2,5$) отмечается у 26 больных (65 %). При этом доля больных с поставленным диагнозом остеопороза ($T < -2,5$) составляла 25 % — 16 человек (табл. 3). Наблюдалась неравномерная выраженность дефицита минеральной плотности костной ткани в различных отделах скелета. Наиболее часто остеопороз встречался в поясничном отделе позвоночника — 24 пациента (89 %); далее следует проксимальный отдел бедра — 18 (66,7 %) и реже всего остеопороз выявлялся в дистальном отделе предплечья — 9 пациентов (33,3 %) (табл. 4). Наиболее характерным было изменение минеральной плотности ткани во всех стандартных отделах (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра, предплечье) — у 15 больных (55,5 %) либо в двух стандартных

точках — в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, значительно реже в поясничном отделе позвоночника и предплечья — у 8 больных (29,7 %) и только у 4 пациентов (14,8 %) изменения встречались лишь в одном стандартном отделе скелета — у данной группы больных это был поясничный отдел позвоночника (табл. 5).

Таблица 3

Частота развития изменений минеральной плотности костной ткани у наблюдаемых больных (n=40)

Показатель	Результаты обследования
Норма ($T < -1$)	14 (35 %)
Остеопения (T от -1 до $-2,5$)	16 (40 %)
Остеопороз ($T < -2,5$)	10 (25 %)

Таблица 4

Результаты денситометрического исследования у наблюдаемых больных в стандартных точках (позвоночник, бедро, предплечье) (n = 40)

Стандартный отдел исследования	Количество пациентов (%) с изменением $T < -1,0$
Поясничный отдел позвоночника	24 (88,9 %)
Проксимальный отдел бедра	17 (62,9 %)
Предплечье	10 (37 %)

Таблица 5

Распространенность изменений плотности костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (n = 40)

Показатель	Количество пациентов (%) с изменением $T < -1,0$
Изменения в трех стандартных отделах	15 (55,5 %)
Изменения в двух стандартных отделах	8 (29,7 %)
Изменения в одном стандартном отделе	4 (14,8 %)

Обсуждение. В настоящем исследовании выполнен анализ данных денситометрии трех стандартных отделов скелета (поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья) 40 больных СД 2-го типа. Установлено, что у большинства пациентов — 26 (65 %) — имеет место дефицит костной ткани ($T < -1,0$) во всех изученных отделах скелета. При этом доля больных с установленным диагнозом остеопороза ($T < -2,5$) составляет 25 % (16 человек). Из трех изучаемых отделов скелета остеопороз у данной группы больных наиболее часто встречался в поясничном отделе позвоночника — 24 больных (89 %) и проксимальном отделе бедра — 17 больных (66,7 %). Соответственно частота встречаемости изменения минеральной плотности костной ткани у пациентов с СД 2-го типа колебалась от 20 до 68 % случаев, что подтверждено в нашем исследовании и представлено в табл. 3.

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена возможно на разных этапах развития заболевания, однако сведения о характере и степени выраженности этих нарушений немногочисленны и противоречивы. Имеются также указания о выявлении у этих пациентов нормокальциемии и нормофосфоремии [29], что согласуется с полученными нами результатами (см. табл. 1).

Большая роль в регуляции гомеостаза кальция и фосфора принадлежит паратиреоидному гормону (ПТГ) [30]. Есть данные о повышенной концентрации ПТГ у больных СД, нормализующейся, по мнению ряда исследователей, при адекватной инсулинотерапии [31]. Однако другие исследователи сообщают как о нормальной концентрации ПТГ, так и о пониженной [32]. В этом плане мы также не получили значимых изменений концентрации ПТГ (см. табл. 3).

Наиболее информативным параметром костеобразования в настоящее время признается уровень остеокальцина в крови. В исследовании Т. Miazgowski [33] отмечено снижение содержания остеокальцина у 28 пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа, у которых после достижения нормогликемии наблюдалось статистически достоверное повышение этого показателя. В нашем исследовании у 40 пациентов с СД 2-го типа средний уровень остеокальцина не превышал нормальных значений (см. табл. 2). Содержание остеокальцина в крови при различной степени компенсации СД практически как не различалось между собой, так и не отличалось от нормальной величины, что указывает на достаточный уровень костеобразования у данной группы пациентов. При этом активность ПТГ не менялась (см. табл. 3).

После анализа частоты встречаемости остеопенического синдрома в данной группе пациентов была исследована степень влияния различных факторов, определяющих МПК у больных с СД 2-го типа.

Влияние конституциональных факторов на показатели МПК в общей популяции хорошо изучено. Возраст является наиболее важной детерминантой, определяющей плотность костной ткани. Период роста и развития, характеризующийся нарастанием МПК, завершается в 20–25–30 лет достижением пиковой (максимальной) костной массы. Далее, после 40 лет, начинается постепенное убывание МПК со скоростью 1–2 % в год, что продолжается до глубокой старости. Другие факторы, такие как ранняя менопауза, аменорея, диета с малым содержанием кальция, заболевания кишечника, подавляющие кишечную абсорбцию кальция, длительное использование кортикостероидов, наследственность, курение, потребление алкоголя и кофе, малоподвижный образ жизни, низкая масса тела, возраст, пол, также вносят свою лепту в темпы развития снижения плотности костной массы [34, 35]. В нашем исследовании наибольшее влияние на развитие остеопороза оказывали не эти факторы, а длительность и компенсация СД 2-го типа.

Таким образом, остеопороз при СД 2-го типа является нередким осложнением, но не всегда диагностированным. Продолжительность и компенсация СД оказались одним из самых серьезных факторов, определяющих показатели МПК у данной группы больных. Возможность развития малообратимых нарушений костной ткани при СД ставит перед нами необходимость решения вопроса о ранней диагностике изменения костной ткани и поиска эффективных методов лечения.

Литература

1. Мкртумян А. М. Оценка состояния костной ткани у больных сахарным диабетом // Остеопороз и остеопатии. 2000. № 1. С. 27–30.
2. Мкртумян А. М. Особенности минерального обмена и костной системы при некоторых эндокринных заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 290 с.
3. Вартамян К. Ф. Состояние костной ткани при сахарном диабете // Диабетогр. 1997. № 10. С. 18–20.
4. Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group // WHO Technical Report Series. 1985. N 727.
5. Бахарев И. Г. Актуальность проблемы диабетической остеопении // Рус. мед. журн. 2006. № 9. С. 24–25.

6. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение). М., 1996. 208 с.
7. Рожинская Л. Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз (патогенетические аспекты, диагностика и лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 318 с.
8. Михайлов Е. Е., Меньшикова Л. В., Еришова О. Б. Эпидемиология остеопороза и переломов в России // Матер. Рос. конгр. по остеопорозу. 2003. Окт. 20–22. М., 2003. С. 44. (Прил. к журн. «Остеопороз и остеопатии».)
9. Беневоленская Л. И. Остеопороз и остеопатии. 1998. С. 4–7.
10. Беневоленская Л. И. Остеопороз — актуальная проблема медицины // Остеопороз и остеопатии. 1998. N 1. С. 4–7.
11. Шишкин А. Н., Мануленко В. В. Диабетическая остеопатия // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2008. Вып. 3. С. 66–75.
12. Ахмедова З. Г. Клинико-патологические особенности изменений костной системы при сахарном диабете у лиц старших возрастных групп.
13. Чечурин Р. Е., Аметов А. С. Сахарный диабет I типа и остеопороз: Обзор литературы // Остеопороз и остеопатии. 1999. N 1. С. 2–5.
14. Дедов И. И., Марова Е. И., Рожинская Л. Я. Остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: Метод. пособие для врачей. М., 1999. 62 с.
15. Руденко Э. В. Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика. Минск, 2001. 153 с.
16. Щеплягина Л. А., Мoiseeva Т. Ю., Круглова И. В., Богатырева А. О. Снижение минерализации костной ткани: факторы риска, диагностика и профилактика // Проблемы подросткового возраста (избранные главы) / Под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. М., 2003. С. 290–324.
17. Schaerstrom R., Hamfelt A., Soderhjelm L. Parathyroid hormone and calcitonin in diabetes mellitus // Upsala J. Med. Sci. 1986. Vol. 91. N 1. P. 99–101.
18. McNair P., Christiansen M. S., Madsbad S. e. a. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus // Acta Endocrinol. 1981. Vol. 96. P. 81–86.
19. Ермакова И. П., Пронченко И. А. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998. N 1. С. 24–27.
20. Беневоленская Л. И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза // Cons. Med. 2000. T. 2. № 6.
21. Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. М., 2003. 524 с.
22. Tomas M. B., Patel M., Marwin S. E., Palestro C. J. The diabetic foot // Brit. J. Radiol. 2000. Vol. 73. N 868. P. 443–450.
23. Бахарев И. Г. Актуальность проблемы диабетической остеопении // Рус. мед. журн. 2006. № 9. С. 24–25.
24. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. М., 1995. 300 с.
25. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment or postmenopausal osteoporosis 2001 edition, with selected update for 2003 // Endocr. Ract. 2003. Vol. 9. № 6. P. 544–564.
26. Baran D. T., Faulkner K. G., Genant H. K. e. a. Диагностика и лечение остеопороза: принципы использования костной денситометрии // Остеопороз и остеопатии. 1998. N 3. С. 10–16.
27. Рахманов А. С., Бакуния А. В. Костная денситометрия в диагностике остеопении // Там же. N 1. С. 28–45.
28. Auwerx J., Dequeker J., Bouillon R. Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus // Diabetes. 1988. Vol. 37. N 1. P. 8–12.
29. McNair P., Christiansen M. S., Madsbad S. e. a. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus // Acta Endocrinol. 1981. Vol. 96. P. 81–86.
30. Балаболкин М. И., Хасанова Э. Р., Мкртумян А. М. О патогенезе диабетической остеопатии // Клинич. медицина. 1988. № 3. С. 86–88.
31. Ремизов О. В. Поражение опорно-двигательной системы у детей, больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. С. 22–108.
32. Miazgowski T., Andrysiak F., Mamos E. e. a. The evaluation of bone mineral density and selected markers of bone turnover in patients with insulin dependent diabetes mellitus // Przegl. Lek. 1997. Vol. 54. N 37/8. P. 533–539.
33. Риггс Б. Л., Мелтон Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. М.; СПб., 2000. 560 с.
34. Бочков Н. П., Гинтер Е. К., Сергеев А. С. Генетика сахарного диабета: итоги и перспективы исследований // Вестн. АМН СССР. 1989. № 5. С. 17–22.

Статья принята к печати 18 февраля 2009 г.