

ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

О.С. Тонких., Ю.Г. Самойлова, В.Д. Завадовская

ГБОУ ВПО Сибирский государственный университет Минздравсоцразвития России, Томск
E-mail: samoilova_y@inbox.ru

SEPARATE ASPECTS OF OSTEOPENIC SYNDROME IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

O.S. Tonkikh, Yu.G. Samoylova, V.D. Zavadovskaya

Siberian State Medical University, Tomsk

Изучено состояние костной ткани у 102 больных сахарным диабетом 1-го типа – 48 мужчин и 54 женщин, средний возраст $38,2 \pm 12,2$ лет, уточнено влияние различных факторов на развитие остеопенического синдрома. Методы исследования включали клинично-анамнестические, лучевые, биохимические, статистические методы обработки результатов. В результате исследования было выявлено, что показатели костной прочности у больных сахарным диабетом соответствовали остеопении, которая сопровождалась нарушением микроархитектоники кости в виде снижения относительного объема трабекулярной кости и количества трабекул. Ультразвуковая остеометрия сопровождалась изменениями маркеров костного метаболизма (остеокальцина и С-концевого телопептида), свидетельствуя об активации процессов резорбции у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: остеопороз, сахарный диабет, ультразвуковая остеометрия.

The condition of a bone fabric in 102 patients with diabetes mellitus type 1 – 48 men and 54 women, middle age $38,2 \pm 12,2$ years is studied, also influence of various factors on development osteopenic syndrome is specified. Research methods included clinical and history of development of disease, beam, biochemical, statistical methods of processing of results. As a result of research it has been revealed that indicators of bone durability in patients with diabetes corresponded to osteopenia which was accompanied by infringement micro-architecture bones in the form of decrease in relative volume trabecular bones and quantities trabecula. Osteosonography was accompanied by changes of markers of a bone metabolism (osteocalcin and C-trailer tilopeptid) testifying to activation of processes osteolysis in patients with diabetes mellitus.

Key words: osteoporosis, diabetes mellitus, osteosonography.

Введение

Несмотря на установленный факт формирования остеопенического синдрома у больных сахарным диабетом 1-го типа и тяжесть последствий остеопороза, многие аспекты развития данного осложнения остаются неясными. Спорным остается вопрос о патогенетических аспектах формирования остеопенического синдрома у больных СД 1-го типа. Обсуждается вопрос о развитии остеопороза за счет повышения интенсивности резорбции костной ткани [2]. Дискутируется вопрос о влиянии состояния периферического кровотока на развитие остеопенического синдрома у больных СД 1-го типа [3]. Представляет научный и практический интерес использование методов лучевой диагностики для оценки степени выраженности уменьшения костной массы и определения распространенности остеопенического синдрома у больных СД 1-го типа, а также для уточнения ведущего патогенетического звена. К таким методам относятся ультразвуковая остеометрия – для определения костной прочности, компьютерная томография – для исследования микроархитектоники кости как обязательного условия развития остеопороза и 3-фазная сцинтиграфия в качестве объективного метода регистрации состояния кровотока и костного метаболизма – для выявления взаимо-

связи нарушения микроциркуляции и возникновения остеопенического синдрома. Цель исследования: оценить с помощью методов лучевой диагностики состояние костной ткани у больных сахарным диабетом 1-го типа и уточнить влияние различных факторов на развитие остеопенического синдрома.

Материал и методы

В исследование было включено 102 больных СД 1-го типа – 48 мужчин и 54 женщины, средний возраст – $38,2 \pm 12,2$ лет, средняя продолжительность заболевания – $13,1 \pm 9,4$ лет.

69 (67,6%) пациентов имели среднюю степень тяжести заболевания. Из них в фазе компенсации находился 1 больной (1,5%), в фазе субкомпенсации – 17 (24,6%) пациентов. Фаза декомпенсации была выявлена у 51 человека (73,9%). Тяжелый сахарный диабет установлен у 33 (32,4%) пациентов. Фаза компенсации не выявлена ни у одного пациента данной группы, в то время как фаза декомпенсации была установлена у большей части больных с тяжелым диабетом – 27 (81,8%) ($Hb A1c - 10,6 \pm 2,3\%$).

Длительность сахарного диабета составляла от 1 года до 36 лет: 11 больных имели стаж до 1 года, у 17 человек

давность заболевания была от 2 до 5 лет, у 23 – от 6 до 10 лет, у 25 – от 11 до 15 лет и у 26 человек длительность превышала 16 лет. В результате комплексного обследования у 77 (75,6%) больных СД 1-го типа была выявлена сопутствующая патология, включающая заболевания желудочно-кишечного тракта – в 41 (40,2%) случае, сердечно-сосудистой системы – у 42 (41,2%), патология мочевыводящих путей – у 30 (29,4%) пациентов. В период исследования у всех пациентов отмечалась стадия компенсации сопутствующих заболеваний и отсутствие обострений в течение предшествующих шести месяцев. Кроме того, больные не получали препаратов, способствующих развитию остеопороза, в течение указанного времени.

В связи с тем, что СД 1-го типа может развиваться и в раннем детском возрасте, когда происходит формирование костной системы, и у людей старше 25 лет, у которых процесс в основном завершен, все пациенты в зависимости от возраста дебюта заболевания были разделены на 2 группы. В первой ($n=49$, средний возраст пациентов – $29,8 \pm 8,8$ лет) – возраст дебюта СД 1-го типа до 24 лет, во второй ($n=53$, средний возраст – $46,2 \pm 10,1$ лет) – возраст дебюта СД 1-го типа старше 25 лет.

Лишь у 5 (4,9%) обследованных нами пациентов не было выявлено осложнений основного заболевания. У остальных 97 (95,1%) пациентов проведенное исследование выявило наличие сосудистых осложнений СД.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) была выявлена у 74 (72,5%) больных СД 1-го типа, диагноз которым устанавливался на основании жалоб и симптомов, определяемых по шкалам НДС, ННС, ТСС, НИС-LL. Доклиническая стадия 1Б диагностирована у 40 (39,2%) пациентов, клиническая стадия 2А – у 44 (43,1%) больных.

Больные с различными видами нефропатии входят в группу риска по развитию остеопенического синдрома, тем более, когда нефропатия является осложнением СД 1-го типа. Данное осложнение встречалось у 59 (51,9%) обследованных.

Одним из основных немодифицируемых факторов, оказывающих влияние на состояние костной прочности, является возраст. Как известно, увеличение костной массы происходит до 20 лет, затем она стабилизируется и сохраняется на достигнутом максимальном уровне до 35 лет жизни, а в дальнейшем начинается физиологическая потеря костной прочности. В связи с этим во всех исследуемых группах нами были выделены 4 возрастные подгруппы: от 18 до 24 лет, от 25 до 34, от 35 до 44 лет и старше 45 лет.

С целью выявления возможных отличий между показателями ультразвуковой остеометрии пяточных костей женщин и мужчин общая выборка больных СД 1-го типа была разделена по гендерному признаку на 2 группы: 54 (52,9%) женщины (средний возраст – $41,7 \pm 13,3$ лет), 48 мужчин (47,1%) (средний возраст – $35,9 \pm 11,2$ лет). В связи с тем, что наступление менопаузы является одним из провоцирующих факторов развития остеопенического синдрома, нами был проведен анализ в группах женщин с СД 1-го типа в зависимости от наличия менопаузы и в подгруппах женщин: репродуктивного возраста до наступления менопаузы и с уже наступившей менопаузой.

Состояние костной прочности определялось на ульт-

развуковом остеометре “Achilles Express” фирмы Lunar, США, предназначенном для исследования пяточной кости, с частотой датчиков 500 кГц.

Определение уровня биохимических маркеров остеопороза (остеокальцина и С-концевого телопептида) в сыворотке крови производилось методом двухцентрового иммуноферментного анализа с целью уточнения патогенетического звена в формировании остеопенического синдрома у больных СД 1-го типа.

Проводилось исследование зависимости изменений костной прочности от выраженности снижения кровотока в нижних конечностях по данным реовазографии у 55 пациентов в возрасте от 21 до 67 лет (средний возраст – $41,7 \pm 12,5$ лет). Среди них было 22 мужчины (40%) и 33 женщины (60%). По данным реовазографии, снижение кровоснабжения нижних конечностей 1 и 2-й степени было выявлено у 10 больных (18,2%) (группа 1), 3-й степени – у 36 (65,4%) (группа 2), 4-й степени – у 9 (16,4%) (группа 3).

Компьютерная томография поясничного отдела позвоночника была выполнена на спиральном компьютерном томографе “Toshiba” Xpress/GX 19 пациентам на уровне L_1-L_3 по общепринятой методике проведения исследования поясничного отдела позвоночника. Трехфазная остеосцинтиграфия нижних конечностей выполнялась на гамма-камере Searle Scintiscan с коллиматором на 140 кЭВ при введении $370-550$ МБк ^{99m}Tc -пирфотеха (“Диамед”, Россия) для определения зависимости показателей магистрального кровотока, кровенаполнения мягких тканей и выявления изменений костного метаболизма от степени выраженности остеопенического синдрома.

Реовазография нижних конечностей проводилась на аппарате “Реограф Р4-02”, Россия. Расчет показателей производился автоматически (использовалась компьютерная программа для расчета показателей Ультратон-1).

Определялся уровень биохимических маркеров остеопороза (остеокальцина и С-концевого телопептида) в сыворотке крови методом двухцентрового иммуноферментного анализа с целью уточнения патогенетического звена в формировании остеопенического синдрома у больных СД 1-го типа.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Исследование состояния костной прочности показало, что средние значения интегрального индекса STI и T-критерия соответствовали остеопении [$86,0$ ($72,0 \div 98,0$) и $-1,0\text{SD}$ ($-2,1 \div -0,2$)]. Анализ частоты встречаемости ОПС, его структуры у больных СД 1-го типа свидетельствовал о статистически значимом ($p=0,0065$) увеличении частоты встречаемости остеопенического синдрома за счет увеличения распространенности как остеопении, так и остеопороза.

Была выявлена высокая степень корреляции ($r=0,89$; $p=0,0001$) между показателями УЗО и степенью тяжести,

а также значимые отличия между группами пациентов со средней степенью и тяжелой степенью тяжести СД 1-го типа (рис. 1).

Таким образом, при усугублении тяжести течения СД 1-го типа происходит увеличение частоты и выраженности ОПС. У больных со средней степенью СД 1-го типа средние значения STI и T-критерия соответствовали нормальным: STI – $92,0(74,0 \div 99,0)$ и T-критерий $-0,6 (-2,0 \div -0,1)$, а в группе пациентов с тяжелым СД 1-го типа значения аналогичных показателей были значимо ниже ($p=0,01$) и соответствовали остеопении – $79,0(71,0 \div 88,0)$ и $-1,6 (-2,2 \div -0,9)$ соответственно. Снижение средних значений STI в группе пациентов с тяжелым течением СД согласовывалось со статистически значимым возрастанием частоты выявления ОПС и остеопороза ($p=0,03$). Исследование микроархитектоники кости выполнялось с помощью цифрового анализа компьютерных томограмм поясничных позвонков. Учитывались относительный объем трабекулярной кости и количество костных трабекул в 1 мм^2 [1].

Компьютерная томография поясничного отдела позвоночника на уровне L_1, L_2, L_3 с последующим анализом

компьютерных томограмм была проведена 19 больным СД 1-го типа. Данные цифрового анализа свидетельствуют об одновременном уменьшении относительного объема трабекулярной кости до $0,23 \pm 0,05$ и количества костных трабекул в 1 мм^2 до $0,27 \pm 0,06$. Согласно этому нормальная структура трабекулярной кости выявлена у 12 пациентов (63,2%), у 7 человек отмечено развитие остеопоретической перестройки в поясничных позвонках (36,8%).

Анализ средних значений цифрового анализа компьютерных томограмм в зависимости от результатов УЗО показал, что в группе с нормальными показателями костной прочности средние значения как относительного объема трабекулярной кости, так и количества трабекул в 1 мм^2 также соответствовали норме. В группе пациентов с остеопенией, по данным УЗО, отмечалось наиболее низкое значение $V_{\text{тр}}/V_{\text{тотал}}$ и $N_{\text{тр}}$ при возрастании этих показателей в группе с остеопорозом по данным ультразвукового исследования. Сравнение показателей КТ-исследования ($V_{\text{тр}}/V_{\text{тотал}}$ и $N_{\text{тр}}$) выявило достоверно значимые различия между группами пациентов с нормальными значениями, по данным УЗО, и больными, средние показатели которых соответствовали остеопении ($p=0,022$). В то же время значимых отличий между $V_{\text{тр}}/V_{\text{тотал}}$ и $N_{\text{тр}}$ у пациентов с остеопенией и остеопорозом, по данным УЗО, не выявлено ($p=0,956$). При сравнении показателей КТ-исследования в группах больных с нормальными значениями и остеопорозом по данным УЗО отмечена тенденция ($p=0,070$) к их снижению у больных с остеопорозом.

Для изучения связи между показателями КТ-исследования и показателями УЗО пяточной кости проводился анализ корреляций по методу Тау-Кендала. Установлена слабая корреляционная взаимосвязь между $V_{\text{тр}}/V_{\text{тотал}}$ и STI ($r=0,46$; $p=0,0438$); $N_{\text{тр}}$ и BUA ($r=0,28$; $p=0,0$).

Таким образом, изменение количества трабекул в 1 мм^2 прямо приводит к изменениям относительного объема трабекулярной ткани у больных СД 1-го типа, что может быть связано с изменениями губчатой кости у данной категории пациентов. Кроме того, взаимосвязь относительного объема, STI и наличие корреляционной взаимосвязи между количеством трабекул с широковолновым рассеиванием косвенно указывало на то, что в пяточной кости происходят такие же изменения микроархитектоники, как и в позвонках. Можно предположить, что снижение показателей костной прочности у больных СД 1-го типа в первую очередь связано с изменениями трабекулярной ткани.

Известно, что по мере прогресси-

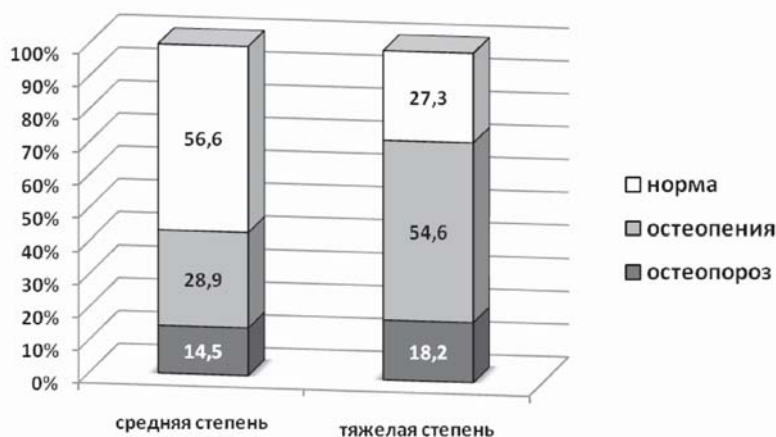


Рис. 1. Показатели костной прочности у больных СД 1-го типа в зависимости от степени тяжести заболевания

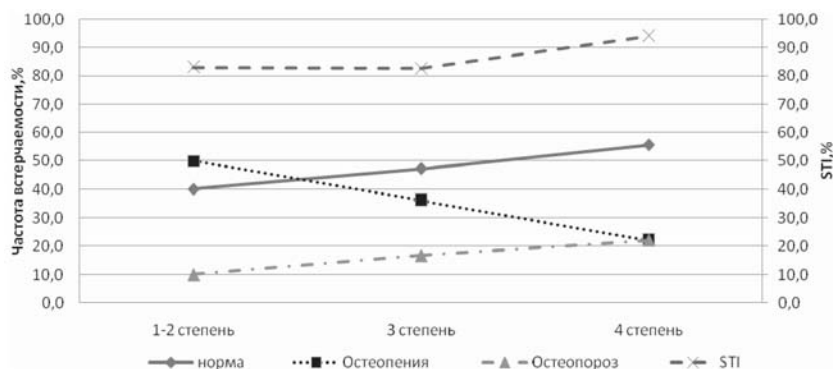


Рис. 2. Частота встречаемости нормальных показателей, остеопении и остеопороза и средние значения STI по данным УЗО у больных СД 1-го типа в зависимости от состояния периферического кровотока по данным реовазографии

рования СД 1-го типа у большей части больных развиваются сосудистые осложнения, влекущие за собой снижение кровоснабжения в том числе и нижних конечностей. В связи с этим мы проанализировали влияние состояния кровотока в нижних конечностях по данным реовазографии на показатели ультразвуковой остеометрии (рис. 2).

При анализе результатов реовазографии и УЗО нами получены достоверные данные, подтверждающие формирование ОПС на фоне сохраненного кровотока, при этом выявлено снижение частоты развития ОПС у больных СД с признаками снижения периферического кровотока. Данная закономерность может быть отражением наличия активного костного метаболизма у пациентов с сохраненным периферическим кровообращением, приводящего при воздействии остальных патогенетических факторов, обусловленных основным заболеванием, к более частому и выраженному развитию ОПС. В то же время нарушение периферического кровообращения, по данным некоторых авторов [3], замедляет метаболические процессы в кости, приводя к снижению частоты выявления ОПС у данной категории пациентов, именно по данным УЗО пяточной кости как периферического отдела скелета.

Сопоставление показателей УЗО и радионуклидной ангиографии показало, что в группах пациентов с нормальными показателями костной прочности время поступления РФП в сосуды нижних конечностей самое длительное (36–37 с) по сравнению с данными пациентов с ОПС. Значимое увеличение скорости кровотока установлено только в группе пациентов с остеопорозом ($p=0,05$), а у пациентов с остеопенией отмечалась лишь тенденция к ускорению кровотока ($p=0,07$).

При проведении анализа времени поступления радиофармпрепарата (РФП) и значений STI обнаружена положительная корреляционная связь между STI и Tнач ($r=0,47$; $p=0,02$), характеризующая тенденцию к угнетению кровотока в нижних конечностях пациентов с ОПС по сравнению с больными, имеющими нормальную костную прочность по данным УЗО, что согласуется с данными литературы и результатами, полученными при сопоставлении данных реовазографии и УЗО в нашем исследовании. Статистически значимых отличий показателей, характеризующих мягкотканую и костную фазу у больных с нормальной костной прочностью и ОПС, нами не установлено.

Результаты сопоставления радионуклидной ангиографии нижних конечностей и УЗО показали, что ОПС, по данным ультразвуковой остеометрии пяточной кости, развивается чаще у больных СД с сохраненным кровотоком. Следовательно, неблагоприятное в целом для пациента снижение периферического кровотока приводит к уменьшению отрицательного влияния основного заболевания на костный обмен.

Исследование маркеров остеопороза было выполнено у 30 больных СД 1-го типа в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст – $43,6 \pm 12,1$ лет) со стажем заболевания $11,3 \pm 7,1$ лет. Среди них женщин – 17 (56,7%), мужчин – 13 (43,3%). В зависимости от степени тяжести среди обследуемых данной группы у 15 пациентов – сред-

нетяжелое течение (50,0%) и 15 человек имели тяжелую степень СД 1-го типа (50,0%).

Средние значения индекса костной прочности у больных СД 1-го типа, входящих в группу, соответствовали остеопении ($72,0 (63,0 \div 80,0)$), при этом у 15 больных была диагностирована остеопения (50%) и у 15 – остеопороз (50%). Общий уровень остеокальцина в сыворотке крови составил $27,5 (18,0 \div 36,0)$ нг/мл, а уровень С-концевого телопептида – $0,610 (0,530 \div 0,690)$ нг/мл. При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлена сильная обратная корреляция между всеми показателями УЗО (STI, T-критерий, SOS и BUA) и уровнем С-концевого телопептида в сыворотке крови (r от $-0,72$ до $-0,84$, $p < 0,01$). Сильная обратная взаимосвязь установлена между содержанием С-концевого телопептида и STI и T-критерием ($r = -0,84$, $p = 0,0384$). Нами не установлено взаимосвязи между показателями костной прочности и уровнем остеокальцина в сыворотке крови больных СД 1-го типа. Выявленные закономерности являются доказательством существенной роли процессов резорбции в формировании остеопороза у больных СД 1-го типа.

Выводы

1. Средние значения показателей костной прочности больных сахарным диабетом 1-го типа, по данным ультразвуковой остеометрии, соответствуют остеопении.
2. Остеопения у больных сахарным диабетом 1-го типа сопровождалась нарушением микроархитектоники кости в виде снижения относительного объема трабекулярной кости (V_{tr}/V_{total}) до $0,270 \div 0,390$ и количества трабекул (N_{tr}) до $0,310 \div 0,350$, что свидетельствует о формировании остеопенического синдрома за счет изменения костной структуры в губчатом веществе кости.
3. Угнетение периферического кровотока в виде увеличения времени поступления радиофармпрепарата в артерии конечности на уровне голеностопного сустава до $43,1 \pm 3,1$ с, по данным радионуклидной ангиографии, не влияет на показатели костной прочности.
4. Сопоставление данных ультразвуковой остеометрии с биохимическим исследованием маркеров костного метаболизма (остеокальцина и С-концевого телопептида) указывает на значимую активацию процессов резорбции.

Литература

1. Килина О.Ю. Возможности метода цифрового анализа компьютерных томограмм в диагностике остеопороза : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2003. – 18 с.
2. Alexopoulou O., Jamart J., Devogelaer J.P. et al. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients // *Diabetes Metab.* – 2006. – Vol. 32, No. 5 – P. 453–458.
3. Chantelau E., Wolf A., Ozdemir S. et al. Ramp Bone histomorphology may be unremarkable in diabetes mellitus // *Med. Klin. (Munich).* – 2007. – Vol. 102, No. 6. – P. 429–433.

Поступила 15.08.2011