

## Диагностические аспекты остеопенического синдрома у больных сахарным диабетом типа 1

Тонких О.С.<sup>1</sup>, Самойлова Ю.Г.<sup>2</sup>, Завадовская В.Д.<sup>2</sup>, **Кравец Е.Б.**<sup>2</sup>, Килина О.Ю.<sup>2</sup>, Криулько Л.А.<sup>1</sup>

## Diagnostic aspects of osteopenic syndrome in Type 1 pancreatic diabetes patients

Tonkikh O.S., Samoilova Yu.G., Zavadovskaya V.D., **Kravets Ye.B.**, Kilina O.Yu., Kriulko L.A.

<sup>1</sup> МЛПУ «Городская больница № 2», г. Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Тонких О.С., Самойлова Ю.Г., Завадовская В.Д. и др.

Изучено состояние костной ткани у 102 больных сахарным диабетом типа 1 (СД-1) (48 мужчин и 54 женщины, средний возраст  $(38,2 \pm 12,2)$  года) и уточнено влияние различных факторов на развитие остеопенического синдрома. Методы исследования включали клинико-анамнестические, лучевые, биохимические, статистические методы обработки результатов.

Выявлено, что показатели костной прочности у больных СД-1 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 пациентов с СД-1.

**Ключевые слова:** остеопороз, сахарный диабет, ультразвуковая остеометрия.

The condition of a bone fabric at 102 sick diabetes mellitus type 1 (48 men and 54 women, middle age  $(38,2 \pm 12,2)$  years) is studied, also are specified influence of various factors on development osteopenic syndrome. 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 at sick of a diabetes corresponded osteopenia which was accompanied by infringement micro-architecture bones in the form of decrease in relative volume trabecular bones and quantities trabecula. Osteosonographie it was accompanied by changes of markers of a bone metabolism (osteocalcin and C-trailer tilopeptid) testifying to activation of processes osteolysis at sick of a diabetes.

**Key words:** an osteoporosis, diabetes mellitus, osteosonographie.

УДК 616.379-008.64-092:616.71-018.4-007.23

### Введение

Несмотря на установленный факт формирования остеопенического синдрома (ОПС) у больных сахарным диабетом типа 1 (СД-1) и на тяжесть последствий указанных заболеваний, и в частности остеопороза, многие аспекты развития данного осложнения остаются неясными. Спорным является вопрос о патогенетических аспектах формирования ОПС. Обсуждается вопрос о развитии остеопороза за счет повышения интенсивности резорбции костной ткани [2].

Дискутируется мнение о влиянии состояния периферического кровотока на развитие ОПС у больных СД-1 [3].

Представляет научный и практический интерес использование методов лучевой диагностики для оценки уменьшения костной массы и установления распространенности ОПС у больных СД-1, а также уточнения ведущего патогенетического звена. Такими методами являются ультразвуковая остеометрия (УЗО) для определения костной прочности, компьютерная томография (КТ) для исследования микроархи-

тектоники кости как обязательного условия развития остеопороза и трехфазная скинтиграфия в качестве объективного метода регистрации состояния кровотока и костного метаболизма для выявления взаимосвязи нарушения микроциркуляции и возникновения ОПС.

Цель исследования — оценить с помощью методов лучевой диагностики состояние костной ткани у больных сахарным диабетом типа 1 и уточнить влияние ряда факторов на развитие остеопенического синдрома.

## Материал и методы

В исследование было включено 102 больных СД-1 (48 мужчин и 54 женщины, средний возраст  $(38,2 \pm 12,2)$  года, средняя продолжительность заболевания  $(13,1 \pm 9,4)$  года). Большинство пациентов (69 человек, 67,6%) имели среднюю степень тяжести заболевания. Из них в фазе компенсации находился 1 (1,5%) больной, в фазе субкомпенсации — 17 (24,6%) пациентов. Фаза декомпенсации выявлена у 51 (73,9%) человека. Тяжелая степень диабета установлена у 33 (32,4%) человек. Фаза компенсации не обнаружена ни у одного пациента данной группы, в то время как фаза декомпенсации имеет место у большей части больных с тяжелым диабетом — у 27 (81,8%) человек ( $HbA1c$   $(10,6 \pm 2,3)\%$ ).

Стаж сахарного диабета составлял от 1 года до 36 лет: 11 больных имели стаж в пределах 1 года, у 17 человек давность заболевания составляла 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.

Лишь у 5 (4,9%) обследованных пациентов отсутствовали осложнения основного заболевания. У остальных 97 (95,1%) пациентов зафиксировано наличие сосудистых осложнений СД.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) зарегистрирована у 74 (72,5%) больных СД-1. Диагноз ДПН установлен на основании жалоб и симптомов ДПН (по данным шкал НДС, ННС, TSS, NIS-LL). Доклиническая стадия 1Б диагностирована у 40 (39,2%) пациентов, клиническая стадия 2А (умеренная симптомная, характеризующаяся чувствительными, двигательными, автономными нарушениями при отсутствии признаков слабости сгибателей стопы) — у 44 (43,1%) больных.

Больные с различными видами нефропатии входят в группу риска по развитию ОПС, тем более когда нефропатия является осложнением СД-1. Для оценки влияния диабетической нефропатии на состояние кост-

ной прочности у больных СД-1 обследованы 59 (51,9%) пациентов с данным осложнением.

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

У 77 (75,6%) пациентов с СД-1 диагностированы сопутствующие заболевания, включающие заболевания желудочно-кишечного тракта (41 человек (40,2%)), сердечно-сосудистой системы (42 (41,2%)), мочевыводящих путей (30 (29,4%)). На момент исследования у всех пациентов отмечалась стадия компенсации сопутствующих заболеваний и отсутствие обострений в течение предшествующих 6 мес. Кроме того, больные не получали препаратов, способствующих развитию остеопороза, в течение указанного времени.

Методы исследования включали клинико-анамнестические, лучевые, биохимические, статистические методы обработки результатов.

Состояние костной прочности оценивалось на ультразвуковом остеометре Achilles Express фирмы Lunar (США), предназначенном для исследования пяточной кости, с частотой датчиков 500 кГц.

КТ поясничного отдела позвоночника была выполнена на спиральном компьютерном томографе Toshiba Xpress/GX (Япония) 19 пациентам на уровне L1—L3 по общепринятой методике.

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 изменений костного метаболизма от степени выраженности остеопенического синдрома.

Реовазография нижних конечностей проводилась на реографе Р4-02 (Россия). Расчет показателей производился автоматически (использовалась компьютерная программа «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 ОПС у больных СД-1.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). В работе проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением медианы  $Me$  и верхнего и нижнего квартилей. Описание качественных признаков осуществлялось путем вычисления абсолютных и относительных частот. Анализ различий по количественным признакам выполнялся методами множественного сравнения независимых групп (ANOVA Краскала—Уоллиса) и методами сравнения двух независимых групп ( $U$ -тест Манна—Уитни). Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ Кенделла. Разницу значений считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследование состояния костной прочности показало, что средние значения интегрального индекса STI и Т-критерия соответствовали остеопении (86,0 (72,0...98,0) и  $-1,0$  ( $-2,1...-0,2$ )). Анализ частоты встречаемости ОПС, его структуры у больных СД-1 свидетельствовал о статистически значимом ( $p = 0,0065$ ) увеличении частоты его встречаемости за счет нарастания распространенности как остеопении, так и остеопороза.

Выявлены высокая степень корреляции ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,0001$ ) между показателями ультразвукового обследования (УЗО) и степенью тяжести, а также значимые отличия между группами пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести СД-1 (рис. 1). Таким образом, при увеличении тяжести течения СД-1 происходит нарастание частоты и выраженности ОПС. У больных со средней степенью СД-1 средние значения STI и Т-критерия соответствовали нормальным: STI 92,0 (74,0...99,0) и Т-критерий  $-0,6$  ( $-2,0...-0,1$ ), а в группе пациентов с тяжелым СД-1 значения аналогичных показателей были значимо ниже ( $p = 0,01$ ) и соответствовали остеопении: 79,0 (71,0...88,0) и  $-1,6$  ( $-2,2...-0,9$ ) соответственно. Снижение средних значений STI в группе пациентов с тяжелым течением СД

согласовывалось со статистически значимым возрастанием частоты выявления ОПС и остеопороза в данной группе ( $p = 0,03$ ).

Исследование микроархитектоники кости выполнялось с помощью цифрового анализа компьютерных томограмм поясничных позвонков. Учитывались относительный объем трабекулярной кости и количество костных трабекул в  $1 \text{ мм}^2$  [1].

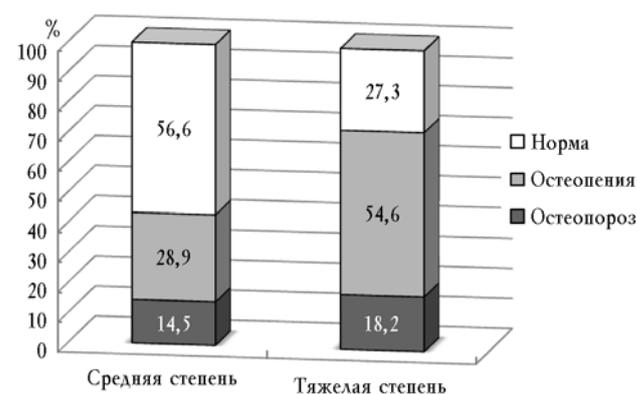


Рис. 1. Показатели костной прочности у больных СД-1 в зависимости от степени тяжести заболевания

КТ поясничного отдела позвоночника на уровне L1, L2, L3 с последующим анализом компьютерных томограмм была выполнена 19 больным СД-1. По данным цифрового анализа компьютерных томограмм поясничных позвонков достоверным признаком развития остеопороза в них является одновременное уменьшение относительного объема трабекулярной кости до  $0,23 \pm 0,05$  и количества костных трабекул в  $1 \text{ мм}^2$  до  $0,27 \pm 0,06$ . Согласно этому нормальная структура трабекулярной кости выявлена у 12 (63,2%) пациентов и у 7 (36,8%) человек отмечено развитие остеопоротической перестройки в поясничных позвонках.

При анализе средних значений показателей цифрового анализа компьютерных томограмм в зависимости от результатов УЗО в группе с нормальными показателями костной прочности средние значения как относительного объема трабекулярной кости, так и количества трабекул в  $1 \text{ мм}^2$  также соответствовали норме. В группе пациентов с остеопенией по данным УЗО отмечалось наиболее низкое значение  $V_{\text{тр}}/V_{\text{total}}$  и  $N_{\text{тр}}$  при возрастании этих показателей в группе с остеопорозом по данным ультразвукового исследования. Сравнение показателей КТ-исследования ( $V_{\text{тр}}/V_{\text{total}}$  и  $N_{\text{тр}}$ ) выявило значимые различия между группами па-

циентов с нормальными значениями по данным УЗО и больными, средние показатели которых соответствовали остеопении ( $p = 0,022$ ). В то же время значимых отличий между  $V_{тр}/V_{\text{total}}$  и  $N_{тр}$  у пациентов с остеопенией и остеопорозом по данным УЗО не обнаружено ( $p = 0,956$ ). 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 и показателями УЗО пяточной кости проводился анализ корреляций по методу Тау—Кендала. Установлена слабая корреляционная взаимосвязь между  $V_{тр}/V_{\text{total}}$  и STI ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,0438$ );  $N_{тр}$  и BUA ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,0$ ).

Таким образом, изменение количества трабекул в  $1 \text{ мм}^2$  прямо приводит к изменениям относительного объема трабекулярной ткани у больных СД-1, что может быть связано с изменениями губчатой кости у данной категории пациентов. Кроме того, взаимосвязь относительного объема и STI и наличие корреляционной взаимосвязи между количеством трабекул и широковолновым рассеянием 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 в первую очередь связано с изменениями трабекулярной ткани.

Известно, что по мере прогрессирования СД-1 у большей части больных развиваются сосудистые осложнения, влекущие за собой снижение кровоснабжения, в том числе и нижних конечностей. В связи с этим проанализировано влияние состояния кровотока в нижних конечностях по данным реовазографии на показатели УЗО (рис. 2).

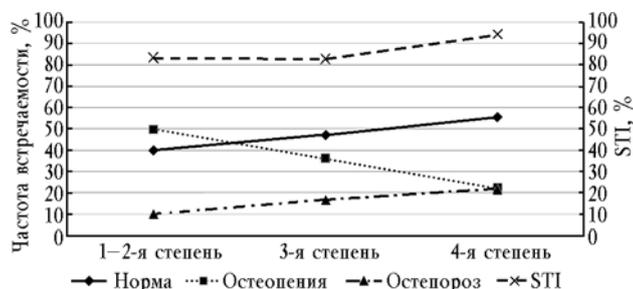


Рис. 2. Частота встречаемости нормальных показателей, остеопении и остеопороза и средние значения STI по данным УЗО у больных СД-1 в зависимости от состояния периферического кровотока по данным реовазографии

При сопоставлении результатов реовазографии и УЗО получены достоверные данные, подтверждающие формирование ОПС на фоне сохраненного кровотока, а также снижение риска развития ОПС у больных СД с признаками снижения периферического кровотока. Данная закономерность может быть отражением наличия активного костного метаболизма у пациентов с ненарушенным периферическим кровообращением, приводящего при воздействии остальных патогенетических факторов, обусловленных основным заболеванием, к более частому и выраженному развитию ОПС. В то же время дефект периферического кровообращения, по данным некоторых авторов [2], замедляет метаболические процессы кости, приводя к снижению частоты выявления ОПС у данной категории пациентов именно по данным УЗО пяточной кости как периферического отдела скелета.

Сопоставление результатов УЗО и радионуклидной ангиографии продемонстрировало, что в группах пациентов с нормальными показателями костной прочности время поступления радиофармпрепарата 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 и показателей STI обнаружена положительная корреляционная связь между STI и  $T_{\text{нач}}$  ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,02$ ), характеризующая тенденцию к угнетению кровотока в нижних конечностях пациентов с ОПС по сравнению с больными, имеющими нормальную костную прочность по данным УЗО, что согласуется со сведениями литературы и результатами, полученными при сопоставлении данных реовазографии и УЗО в представленном исследовании. Статистически значимых отличий показателей, характеризующих мягкотканную и костную фазу у больных с нормальной костной прочностью и ОПС, не установлено.

Результаты сопоставления радионуклидной ангиографии нижних конечностей и УЗО показали, что ОПС, по данным УЗО 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 в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст  $(43,6 \pm 12,1)$  года) со стажем заболевания  $(11,3 \pm 7,1)$  года. Среди них женщин — 17 (56,7%), мужчин — 13 (43,3%). У 15 (50,0%) пациентов данной группы отмечено среднетяжелое течение и 15 (50,0%) человек имели тяжелую степень СД-1.

Средние значения индекса костной прочности у больных СД-1, входящих в группу, соответствовали остеопении ( $72,0$  ( $63,0—80,0$ )), при этом у 15 (50,0%) больных была диагностирована остеопения и у 15 (50,0%) — остеопороз. Общий уровень остеокальцина в сыворотке крови составил  $27,5$  ( $18,0—36,0$ ) нг/мл, а уровень С-концевого телопептида —  $0,61$  ( $0,53—0,69$ ) нг/мл.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлена сильная обратная корреляция между всеми показателями УЗО (STI, Т-критерий, SOS и ВUA) 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 Т-критерием ( $r = -0,84$ ;  $p = 0,0384$ ). Взаимосвязи между показателями костной прочности и уровнем остеокальцина в сыворотке крови больных СД-1 не установлено. Выявленные закономерности выступают доказательством существенной роли процессов резорбции в формировании остеопороза у больных СД-1.

## Выводы

1. Средние значения показателей костной прочности больных сахарным диабетом типа 1 по данным ультразвуковой остеометрии соответствуют остеопении.

2. Остеопения у больных СД-1 сопровождалась нарушением микроархитектоники кости в виде снижения относительного объема трабекулярной кости ( $V_{тр}/V_{\text{тотал}}$ ) до  $0,27—0,39$  и количества трабекул ( $N_{тр}$ ) до  $0,31—0,35$ , 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 достоверно ( $p = 0,03$ ) не влияет на показатели костной прочности.

4. Сопоставление данных УЗО с биохимическим исследованием маркеров костного метаболизма (остеокальцина и С-концевого телопептида) указывает на значимую активацию процессов резорбции ( $r = -0,84$ ;  $p = 0,01$ ).

## Литература

1. *Кулина 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. V. 32, № 5. P. 453—458.
3. *Chantelau E., Wolf A., Ozdemir S. et al.* Bone histomorphology may be unremarkable in diabetes mellitus // *Med. Klin. (Munich).* 2007. V. 102, № 6. P. 429—433.

Поступила в редакцию 26.11.2009. г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

## Сведения об авторах

*О.С. Тонких* — врач-рентгенолог МЛПУ «Городская больница № 2» (г. Томск).

*Ю.Г. Самойлова* — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

*В.Д. Завадовская* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

*Е.Б. Кравец* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

*О.Ю. Кулина* — канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

*Л.А. Криулько* — врач-невролог МЛПУ «Городская больница № 2» (г. Томск).

## Для корреспонденции

*Тонких О.С., Самойлова Ю.Г., Завадовская В.Д. и др.*

*Диагностические аспекты ОПС у больных СД-1*

*Самойлова Юлия Геннадьевна, тел. (3822) 53-01-27; e-mail: samoilova\_y@inbox.ru*