

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСТАЛЬНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ СТОП У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н.А. МОЛИТВОСЛОВА¹, Т.О. ЧЕРНОВА², М.В. ЯРОСЛАВЦЕВА³, Г. Р. ГАЛСТЯН⁴

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России,
(директор академик РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

¹аспирант отделения диабетической стопы, mail- natelya@mail.ru;

²ведущий научный сотрудник отделения рентгенодиагностики и рентгеновской компьютерной томографии, к.м.н.

³старший научный сотрудник отделения диабетической стопы, к.м.н.;

⁴зав. отделением диабетической стопы, д.м.н., профессор

Цель исследования: оценить показатели МПК костей стоп у пациентов с сахарным диабетом при различной степени выраженности дистальной диабетической полинейропатии.

В исследование включен 61 пациент с СД (СД1-27, СД2-34), из них 37 имели диабетическую остеоартропатию (ДОАП) — 1 группа, 13 (2 группа) пациентов с тяжелой полинейропатией, 3 группа — 11 больных с умеренной полинейропатией и группа контроля 15 человек. Было выполнено денситометрическое исследование (аппарат Lunar Prodigy, General Electric, США) с определением МПК в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра и лучевой кости, а также расчет показателей МПК в стопах в программе «Total Body» с выбором функции — анализ отдельных регионов интереса.

Достоверных отличий в показателях МПК стоп между группами больных выявлено не было, а в группе контроля был достоверно выше по сравнению с 1 ($p=0,031$) и 3 группами ($p=0,027$). Была выявлена сильная прямая корреляционная связь показателя МПК стоп с МПК других отделов, положительная корреляция с ИМТ ($r=0,4$, $p=0,000$), отрицательная с уровнем HbA1c ($r=-0,2$, $p=0,045$) и длительностью СД ($r=-0,3$, $p=0,006$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что дистальная диабетическая полинейропатия не является фактором, определяющим снижение показателей МПК стоп.

Ключевые слова: дистальная диабетическая полинейропатия, остеопороз, сахарный диабет.



В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом, проблема остеопороза у данной категории больных на сегодняшний день является крайне актуальной. Известно, что у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) отмечается снижение показателей минеральной плотности кости (МПК) [1,2], в то время как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) показатели МПК в ряде случаев не отличаются от здоровой популяции [3,4]. Однако, как при СД1, так и при СД2 имеется повышенный риск переломов, в том числе костей стоп [5,4].

Диабетическая остеоартропатия, являющаяся следствием тяжелой периферической деиннервации, сопровождается локальным остеопорозом в костях стоп, что указывает на взаимосвязь нейропатии с костным обменом [6]. Однако данные о роли диабетической дистальной полинейропатии (ДПН) в развитии остеопороза у больных с СД являются крайне противоречивыми. Так, в исследовании Vestergaard и соавт. наличие нейропатии не влияло на риск переломов у пациентов с СД1 и СД2 [7]. По результатам ряда других исследований диабетическая нейропатия достоверно увеличивала риск низкотравматичных переломов у пациентов с СД [8,9]. В то же время, имеется ряд данных, указывающих на возможное прямое негативное воздействие диабетической нейропатии на костную ткань. Так, ряд авторов указывает на наличие связи показателей МПК со степенью снижения периферической чувствительности [10,11,12]. Учитывая дистальный характер нарушения периферической нервной системы у больных с СД, возможно предположить, что негативное воздействие нейропатии на костный обмен должно в наибольшей степени отражаться на состоянии костей стоп.

В связи с вышеизложенным, целью исследования являлась оценка показателей МПК костей стоп у пациентов с сахарным диабетом при различной степени выраженности дистальной диабетической полинейропатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 61 пациент с сахарным диабетом 1 типа и 2 типа (СД1 — 27 человек, СД2 — 34 человека), мужчин — 21, женщин — 40, средний возраст — $51,4 \pm 11,68$ лет, индекс массы тела (ИМТ) — $28,5 \pm 5,23$ кг/м². Критериями исключения являлись: скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², длительность СД1 типа менее 5 лет, снижение МПК в анамнезе. Группу контроля составили 15 человек (10 женщин и 5 мужчин) без нарушения углеводного обмена и диагностированного снижения показателей МПК в анамнезе, сопоставимые по возрасту и ИМТ.

Всем пациентам было проведено клинико-лабораторное обследование с определением уровня гликированного гемоглобина, 25(ОН)-витамина Д, остеокальцина, с-телопептида, паратгормона.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определялся методом ионно-обменной хроматографии на автоматическом биохимическом анализаторе Bio-RAD D-10 (Франция) по стандартной методике производителя. Показатель креатинина крови определялся на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi» («Boehringer Mannheim», Германия) по стандартной методике с использованием реагентов производителя, а уровень ионизированного кальция на автоматическом анализаторе Architect plus c4000 (Abbott, США). Уровень 25ОН-витамина D определялся на иммунохимическом анализаторе «LIAISON» («DiaSorin», Италия) по стандартной методике с использованием реагентов производителя. Определение уровня остеокальцина, с-телопептида и паратгормона проводилось на иммунохимическом электрохемилюминесцентном анализаторе «Cobas e601» (Roche, Швейцария) с использованием реагентов производителя.

* e-mail: natelya@mail.ru

Пациентам была проведена оценка различных видов периферической чувствительности: вибрационной при помощи градуированного камертона (Kirche&Wihelm, Германия), тактильной с помощью монофиламента весом 10 г (North Coast Medical, США), температурная чувствительность определялась при помощи цилиндра Тип-терм (Neue Medizintechnik GmbH, Германия).

Для оценки функционального состояния моторных нервных волокон нижних конечностей проводилась электромиография (аппарат Viking IV, Nicolet Biomedical, США). Определялся двигательный М-ответ и скорость распространения возбуждения по малоберцовым нервам.

С целью определения показателей МПК была выполнено денситометрическое исследование с помощью двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат Lunar Prodigy, производитель General Electric, США). Определялась МПК (Bone mineral density-BMD), T- и Z-критерий в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра и лучевой кости. Также было проведено определение показателей МПК в стопах (оценивалась минеральная плотность костных структур стопы и медиальной и латеральной лодыжек), расчет которых осуществлялся в программе «Total Body» с выбором функции — анализ отдельных регионов интереса.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 9.0. Для проверки статистических гипотез использовался критерий Манна-Уитни, для выявления меры линейной связи между параметрами — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

У всех пациентов до включения в исследование было получено информированное согласие. Контрольная группа включалась в исследование на этапе проведения денситометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

37 пациентов имели диабетическую остеоартропатию (ДОАП) (острую — 2, хроническую — 35) и вошли в состав 1 группы. Остальные пациенты были разделены на группы по тяжести дистальной полинейропатии. Во 2 группу вошли 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин) с тяжелой полинейропатией (М-ответ $< 1,5$ мВ, выраженное снижение вибрационной, тактильной и температурной чувствительности, наличие язвенных дефектов), в состав 3 группы вошли 11 больных (5 мужчин и 6 женщин) с умеренной

полинейропатией (М-ответ $> 1,5$ мВ, умеренное снижение вибрационной, тактильной и температурной чувствительности). Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. №1.

Следует отметить, что исследуемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности заболевания, уровню креатинина и СКФ. По уровню гликированного гемоглобина были выявлены достоверные отличия между 2 и 3 группами. 1 и 2 группы были сопоставимы по функциональному состоянию нервных волокон нижних конечностей и достоверно отличались от 3 группы.

При анализе показателей костного метаболизма между группами не было выявлено различий по уровню паратгормона, остеокальцина и ионизированного кальция крови. Уровень С-концевого телопептида был достоверно ниже в группе тяжелой нейропатии по сравнению с 1 группой ($p = 0,021$), что указывает на большую активность процессов костной резорбции в группе ДОАП. Во всех группах отмечалось снижение среднего уровня 25ОН-витамина D в крови по сравнению с оптимальным рекомендуемым уровнем ≥ 30 нг/мл. Наиболее низкие значения 25 ОН витамина D отмечались в группе ДОАП и были достоверно ниже, чем в группе умеренной нейропатии ($p = 0,048$). Выраженный дефицит витамина D (25ОН-витамина D < 10 нг/мл) наблюдался у 32% пациентов в 1 группе, во 2-ой группе — у 30%, у пациентов с умеренной нейропатией — в 9 % случаев. Таким образом, прослеживается ассоциация диабетической нейропатии с дефицитом витамина D. Известно, что витамин D играет крайне важную роль в поддержании костного метаболизма. Дефицит витамина D приводит к мышечной слабости, увеличивая тем самым риск падений и, соответственно, риск переломов [13]. Следовательно, можно сделать предположение, что дефицит витамина D у пациентов с СД и выраженной диабетической нейропатией является одним из звеньев в патогенетической взаимосвязи периферической деиннервации и повышения риска переломов.

По результатам денситометрии исследуемые группы достоверно не отличались по значениям МПК проксимального отдела бедра и поясничного отдела позвоночника (табл. 2). В группе ДОАП отмечались достоверно более низкие показатели МПК лучевой кости ($p = 0,023$) по сравнению с группой 2. Достоверных отличий в показателях МПК стоп между исследуемыми группами выявлено не было.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дистальная нейропатия не является фактором, непосредственно влияющим на значения МПК стоп, что также подтверждается отсутствием корреляции между показателем МПК стопы и двигательным М-ответом, а также показателем вибрационной чувствительности.

Была выявлена сильная прямая корреляционная связь между показателями МПК стопы и поясничным отделом позвоночника ($r = 0,63$, $p = 0,000$) (рис. 1), проксимальным отделом бедра ($r = 0,52$, $p = 0,000$) (рис. 2), а также дистальным отделом лучевой кости ($r = 0,5$, $p = 0,000$) (рис. 3). Данные результаты свидетельствуют о системном характере поражения костной ткани у пациентов с СД и диабетической нейропатией.

При сравнении показателей МПК стопы исследуемых групп с контролем были выявлены достоверно более высокие значения МПК в контроле, чем в группе ДОАП и умеренной нейропатии (рис. 4).

Характеристика исследуемых групп

Группа/параметр	1 группа ДОАП	2 группа тяжелая нейропатия	3 группа умеренная нейропатия	P
Число (n)	37	13	11	
Возраст, лет	50,7 $\pm$ 11,4	54,6 $\pm$ 11,1	49,9 $\pm$ 13,5	
Длительность СД, лет	16 $\pm$ 9,6	13 $\pm$ 9,8	11,3 $\pm$ 7,1	
ИМТ, кг/м ²	27,9 $\pm$ 5,5	29,5 $\pm$ 4,3	29,4 $\pm$ 5,2	
HbA1c, %	9,2 $\pm$ 1,6	9,8 $\pm$ 1,7	8,5 $\pm$ 1,6	$p_{2-3} = 0,04$
Креатинин, мкмоль/л	78,7 $\pm$ 20,8	87,7 $\pm$ 25,7	72,9 $\pm$ 15,3	
Кальций ион., ммоль/л	1,1 $\pm$ 0,04	1,1 $\pm$ 0,05	1,1 $\pm$ 0,38	
25-ОН витамин D, нг/мл	13,6 $\pm$ 6,9	14,0 $\pm$ 5,9	16,1 $\pm$ 4,9	$p_{1-3} = 0,048$
С-телопептид, нг/мл	0,41 $\pm$ 0,21	0,28 $\pm$ 0,19	0,3 $\pm$ 0,15	$p_{1-2} = 0,021$
Остеокальцин, нг/мл	20,6 $\pm$ 10,3	18,4 $\pm$ 9,2	14,9 $\pm$ 5,1	
Паратгормон, пг/мл	45,4 $\pm$ 25,8	32,2 $\pm$ 10,8	39,8 $\pm$ 19,7	
Вибрационная чувствительность, баллы	1,9 $\pm$ 1,7	2,0 $\pm$ 1,6	5,27 $\pm$ 1,27	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
Двигательный ответ (м-ответ), мВ	0,35 min-0, max-2,9	0,45 min-0, max-1,5	2,98 min-1,5, max-5,4	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$

Таблица 1

Таблица №2

Денситометрические показатели исследуемых групп.

Группа/параметр	1 группа ДОАП	2 группа тяжелая нейропатия	3 группа умеренная нейропатия
Проксимальный отдел бедра BMD, г/см ² BMD, SD	1,0±0,2 -0,16±1,6	1,1±0,2 0,2±1,4	1,1±0,14 0,5±1,1
Шейка бедра BMD, г/см ² BMD, SD	0,95±0,18 -0,6±1,4	1,0±0,16 -0,28±1,2	1,0±0,1 -0,28±0,6
L1—L4 BMD, г/см ² BMD SD	1,23±0,2 0,3±1,66	1,33±0,2 0,94±1,9	1,24±0,2 0,44±1,5
Лучевая кость BMD, г/см ² BMD, SD	0,7±0,1* -0,45±1,17	0,77±0,1 0,05±1,04	0,73±0,9 -0,24±0,92
Стопа BMD, г/см ²	1,29±0,27	1,28±0,18	1,22±0,2

*- p1-2=0,023

Учитывая наличие корреляционной связи между МПК стопы и МПК проксимального отдела бедра, полученные результаты соответствуют данным литературы, указывающим на более низкие значения МПК проксимального отдела бедра у пациентов с СД1 [1,2] и СД2 в ряде исследований [14] по сравнению с контролем.

В исследовании была установлена слабая отрицательная корреляционная связь между показателями МПК стопы и уровнем гликированного гемоглобина ($r=-0,22$, $p=0,045$), что укладывается в рамки современного представления о патогенезе остеопороза при СД, признающего гипергликемию одним из ведущих факторов, нарушающих костный обмен [15, 16].

Также была обнаружена положительная корреляция МПК стопы с ИМТ ($r=0,44$, $p=0,000$) (рис. 5), что еще раз подтверждает, что дефицит массы тела является фактором риска развития остеопороза.

Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь показателя МПК стопы с длительностью течения СД ($r=-0,32$, $p=0,006$), что, вероятнее всего, отражает длительное негативное влияние гипергликемии на МПК.

Учитывая, что значения МПК стоп отражали состояние костной системы в целом у пациентов с нейропатией и ДОАП, и прямого негативного влияния дистальной нейропатии на данный показатель выявлено не было, отдельно было проведено сравнение показателей МПК стопы у пациентов с СД1 и СД2, так как по данным ряда исследований у больных с СД1 МПК проксимального отдела бедра значительно ниже, чем при СД2 [17]. Показатель МПК стопы у пациентов с СД1 составил $1,18 \pm 0,26$ г/см² и был достоверно ниже ($p=0,002$), чем МПК стопы у больных с СД2 ($1,35 \pm 0,2$ г/см²), при этом пациенты с СД1 были достоверно моложе ($p=0,000$). Следует также отметить, что при отдельном анализе показателей МПК стопы у больных с СД1 и СД2 корреляционная связь с показателями периферической чувствительности также отсутствовала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам настоящего исследования дистальная диабетическая нейропатия не является фактором, определяющим снижение показателей МПК стоп. Вопрос о непосредственном влиянии диабетической нейропатии на костную ткань требует дальнейшего более тонкого и детального изучения. Однако не вызывает сомнений, что диабетическая нейропатия, особенно осложнен-

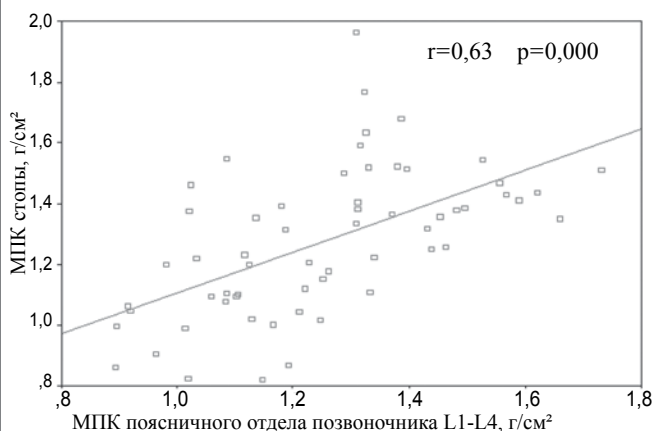


Рис.1 Корреляция показателя МПК стопы с показателем МПК поясничного отдела позвоночника L1-L4.

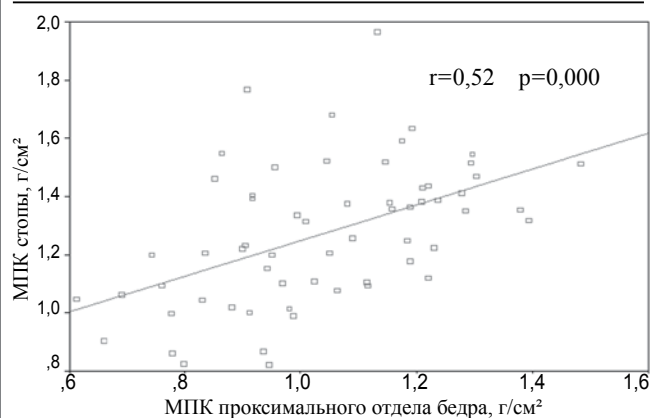


Рис. 2. Корреляция показателя МПК стопы с показателем МПК проксимального отдела бедра

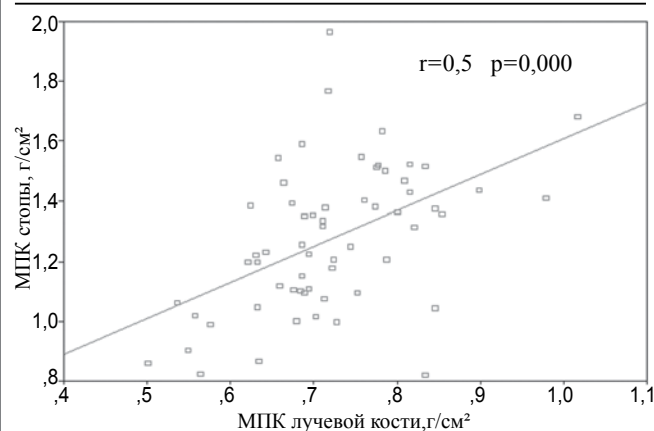


Рис. 3. Корреляция показателя МПК стопы с показателем МПК лучевой кости

ная наличием язвенных дефектов и ампутаций в анамнезе, может являться значимым фактором риска переломов, так как достоверно повышает риск падений [8,18] вследствие нарушения координации и опорной функции нижних конечностей. Следует также упомянуть и о негативном влиянии на показатели МПК малоподвижного образа жизни, который вынуждены вести пациенты с диабетической нейропатией и длительно незаживающими язвенными дефектами. Наличие моторной нейропатии также способствует нарушению биомеханики стопы, а снижение периферической чувствительности к повышенной травматизации, что в конечном итоге может повышать риск переломов костей стоп у пациентов с СД.

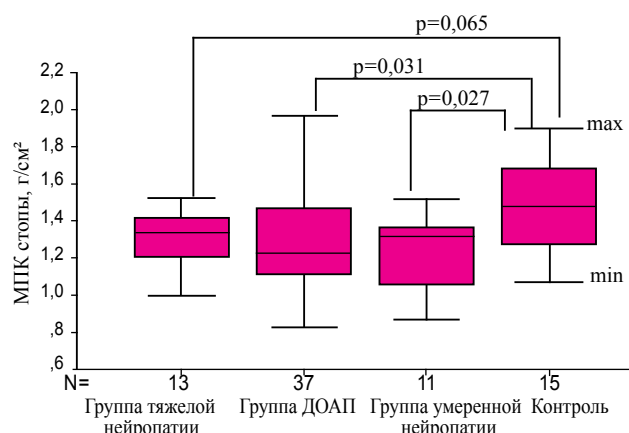


Рис. 4. Показатель МПК стопы в исследуемых группах

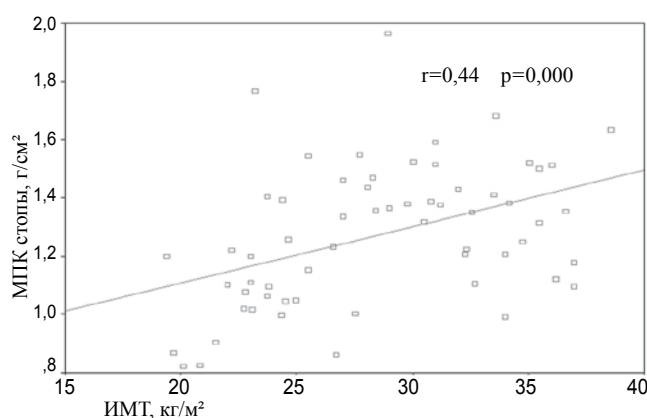


Рис. 5. Корреляция показателя МПК стопы с индексом массы тела

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate foot bone mineral density (BMD) in diabetes mellitus (DM) complicated with distal neuropathy (DN).

Materials and methods. 61 patients with DM (DM1-27, DM2-34) were included. 37 patients had Charcot osteoarthropathy (the 1st group), the 2nd group (13 patients) with severe DN, the 3rd group (11 patients) with mild DN, and control group consisted of 15 healthy people. All patients underwent dual energy X-ray absorptiometry (DXA) Lunar Prodigy scan. BMD was measured in lumbar spine, hip and radius. Foot BMD was measured using the «Total Body» region's analysis.

Results. There was a significant difference in foot BMD between controls and the 1st ($p=0.031$) and the 3rd ($p=0.027$) groups with no significant difference between the groups of patients. Foot BMD significantly correlated with spine, hip and radius BMD ($r=0.5-0.63$, $p<0.00001$), BMI ($r=0.4$, $p=0.000$). Negative correlation was found between foot BMD and diabetes duration ($r=-0.3$, $p<0.005$) and HbA1c ($r=-0.2$, $p=0.045$). No correlation was found between DN and foot BMD.

Conclusion. No association between severity of DN and foot BMD was found.

Key words: distal neuropathy, diabetes mellitus, osteoporosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamilton EJ, Rakic V, Davis WA, Chubb SA, Kamber N, Prince RL, Davis TM. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2009; 26:45–52.
2. Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Hovey KM, Clark A, Quattrin T. Young women with type 1

diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care.* 2008; 31:1729–1735.

3. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Kurioka S, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone.* 2009; 45:174–179.

4. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:32–38.

5. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2001; 24:1192–1197.

6. Young MJ, Marshall A, Adams JE, Selby PL, Boulton AJ. Osteopenia, neurological dysfunction, and the development of Charcot neuroarthropathy. *Diabetes Care.* 1995; 18:34–38.

7. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and type 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84:1:45–55.

8. Wallace C, Reiber GE, LeMaster J, Smith DG, Sullivan K, Hayes S, Vath C. Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. *Diabetes Care.* 2002; 25:1983–1986.

9. Kim JH, Jung MH, Lee JM, Son HS, Cha BY, Chang SA. Diabetic peripheral neuropathy is highly associated with nontraumatic fractures in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77:1:51–5.

10. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22:827–831.

11. Forst T, Pftzner A, Kann P, Schehler B, Lobmann R, Schafer H, Andreas J, Bockisch A, Beyer J. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1995; 12:874–879.

12. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, de Rekeneire N, Resnick HE, Zmuda JM, Shorr RI, Tylavsky FA, Vinik AI, Harris TB, Newman AB. Reduced peripheral nerve function is related to lower hip BMD and calcaneal QUS in older white and black adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res.* 2006; 21:11:1803–10.

13. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J.* 2010; 9: 65.

14. Yaturu S, Humphrey S, Landry C, Jain SK. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* 2009; 15:5–9.

15. Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano Pardo MD, Garcia-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000; 11:455–459.

16. Wang W, Zhang X, Zheng J, Yang J. High glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Mol Cell Biochem.* 2010; 338:115–122.

17. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22:1196–1200.

18. Patel S, Hyer S, Tweed K, Kerry S, Allan K, Rodin A, Barron J. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int.* 2008; 82:2:87–91.