

Iwona Trznadel-Morawska, Teresa Koblik, Barbara Katra, Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego, CM w Krakowie

Przydatność markerów obrotu kostnego w ocenie dynamiki zmian kostnych w zespole stopy cukrzycowej

Usefulness of bone turnover markers in estimation of bone changes dynamics in diabetic foot syndrome

STRESZCZENIE

WSTĘP. W literaturze znana jest rola ultrasonografii w diagnostyce osteoporozy miejscowej i w badaniach przesiewowych. Ponieważ brakuje obecnie danych o roli markerów resorpcji i tworzenia w ocenie dynamiki zmian kostnych w różnych postaciach zespołu stopy cukrzycowej, podjęto pracę, której celem jest ocena markerów kostnych w różnych postaciach zespołu stopy cukrzycowej w przewidywaniu postępu zmian kostnych.

MATERIAŁ I METODY. Badaniem objęto 55 chorych na cukrzycę typu 1 (n = 7) i na cukrzycę typu 2 (n = 48), leczonych metodą intensywnej insulinoterapii. Pacjentów podzielono na 4 grupy: grupa 1 — z przewlekłą neuroosteoartropatią Charcota, grupa 2 — z przewlekłą neuroosteoartropatią Charcota z owrzodzeniem, grupa 3 — z ostrą neuroosteoartropatią Charcota oraz grupa 4 — z przewlekłym owrzodzeniem. W grupie 3 monitorowano markery co miesiąc — w pozostałych jednorazowo. Oznaczono następujące markery tworzenia kości — osteokalcynę i frakcję kostną fosfatazy zasadowej (krew), markery resorpcji — N-końcowy telopeptyd kolagenu typu 1 w moczu (NTX). Markery oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA. Masę kostną oceniono me-

todą ultradźwiękową z użyciem aparatu Achilles. Oceniono przewlekłe powikłania cukrzycy.

WYNIKI. W badaniu uwzględniono następujące powikłania przewlekłe w różnych grupach stopy cukrzycowej: grupa 1 (n = 10): retinopatia nieproliferacyjna — 7, proliferacyjna — 2, nefropatia wczesna — 3, zaawansowana — 0, neuropatia obwodowa — 9, autonomiczna — 1; grupa 2 (n = 18): retinopatia nieproliferacyjna — 7, proliferacyjna — 2, nefropatia wczesna — 2, zaawansowana — 1, neuropatia obwodowa — 10, autonomiczna — 1; grupa 3 (n = 5): retinopatia nieproliferacyjna — 2, nefropatia wczesna — 1, zaawansowana — 1, neuropatia obwodowa — 3, autonomiczna — 0; grupa 4 (n = 17): retinopatia nieproliferacyjna — 8, proliferacyjna — 8, nefropatia wczesna — 6, zaawansowana — 5, neuropatia obwodowa — 16, autonomiczna — 3.

Średni czas trwania cukrzycy wynosił: grupa 1 — $15,8 \pm 9,04$ roku; grupa 2 — $12,6 \pm 10,4$ roku; grupa 3 — $10 \pm 6,16$ roku; grupa 4 — $12,8 \pm 7,78$ roku. Średnie stężenie HbA_{1c} było równe: grupa 1 — $6,9 \pm 0,78\%$; grupa 2 — $8,1 \pm 1,42\%$; grupa 3 — $7,75 \pm 2,89\%$; grupa 4 — $8,1 \pm 1,11\%$. Średnia wartość T-score wynosiła odpowiednio: $-0,81$; $-1,94$; $0,52$; $-1,70$. Różnice w średnich stężeniach osteokalcyny ($p < 0,05$) były równe: grupa 1 — $7,16 \pm 2,06$ ng/ml (n = 10); grupa 2 — $10,3 \pm 7,6$ ng/ml (n = 18); grupa 3 — $9,7 \pm 3,05$ ng/ml (n = 5); grupa 4 — $6,46 \pm 1,27$ ng/ml (n = 16). Różnice w średnich stężeniach izoenzymu fosfatazy alkalicznej wynosiły: grupa 1 — $30,16 \pm 19,2$ j./l (n = 11); grupa 2 — $74,8 \pm 35,7$ j./l (n = 10); grupa 3 — $37,4$ j./l $\pm 0,08$ (n = 3); grupa 4 — $20,31 \pm 7,24$ j./l (n = 17). Różnice w średnich stężeniach

Adres do korespondencji: dr med. Iwona Trznadel-Morawska

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, CM UJ

ul. Kopernika 15, 31-511 Kraków

tel.: (012) 424 83 01

Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 2, 63-69

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 03.03.2008

Przyjęto do druku: 20.03.2008

NTX były równe: grupa 1 — $56,0 \pm 22,9$ ng/ml ($n = 11$); grupa 2 — $74,8 \pm 35,7$ ng/ml ($n = 10$); grupa 3 — $95,2 \pm 33,8$ ng/ml ($n = 4$); grupa 4 — $64,8 \pm 31,5$ ng/ml ($n = 17$).

WNIOSKI. 1. Stwierdzenie najniższego stężenia markerów tworzenia kostnego i podwyższonego stężenia markerów resorpcji w grupie 2 i 4 przy najniższej masie kostnej ($-1,94, -1,7$ T-score) wskazuje na przewagę resorpcji nad tworzeniem w przewlekłym owrzodzeniu z neuroosteopatią Charcota i bez niej. 2. Najwyższe stężenie markerów resorpcji kości (NTX $95,2$ ng/ml) i podwyższone stężenie markerów tworzenia (fosfataza alkaliczna) przy prawidłowej masie kostnej sugerują ich przydatność w ocenie wzrostu obrotu kostnego (głównie resorpcji) poprzedzającej pojawienie się zmian kostnych. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 63–69)

Słowa kluczowe: markery obrotu kostnego, stopa cukrzycowa, przewlekłe powikłania cukrzycy

ABSTRACT

INTRODUCTION. The role of ultrasonographic examination in diagnostics of local osteoporosis and screening is widely confirmed. There is a lack of actual data concerning the role of resorption and creation markers in evaluation of bone changes dynamics in different forms of diabetic foot. Thus, bone markers in different forms of diabetic foot were measured to predict a progress of bone changes.

MATERIAL AND METHODS. The research included 55 patients with type 1 diabetes ($n = 7$) and type 2 diabetes ($n = 48$) treated with intensive insulin therapy. Patients were divided into 4 groups: group 1 — with chronic Charcot neuroosteoarthropathy, group 2 — with chronic Charcot neuroosteoarthropathy with ulceration, group 3 — with acute Charcot neuroosteoarthropathy and group 4 — with chronic ulceration. In group 3 bone turnover markers were monitored each month, in groups 1, 2 and 4 only once. Following markers of bone formation — osteocalcin and bone alkaline phosphatase (blood), as well as marker of bone resorption — NTX, were measured. Markers were estimated by means of immunoenzymatic ELISA method. Bone mass was assessed by ultrasound method using an Achilles device. Chronic complications of diabetes were also evaluated.

RESULTS. In the study following chronic complications of diabetes in different groups of diabetic foot were evaluated: group 1 ($n = 10$): non-proliferative

retinopathy — 7, proliferative retinopathy — 2, early-onset nephropathy — 3 and advanced nephropathy — 0, peripheral neuropathy — 9, autonomic neuropathy — 1; group 2 ($n = 18$): non-proliferative retinopathy — 7, proliferative retinopathy — 2, early-onset nephropathy — 2 and advanced nephropathy — 1, peripheral neuropathy — 10, autonomic neuropathy — 1; group 3 ($n = 5$): non-proliferative retinopathy — 2, early-onset nephropathy — 1 and advanced nephropathy — 1, peripheral neuropathy — 3, autonomic neuropathy — 0; group 4 ($n = 17$): non-proliferative retinopathy — 8, proliferative retinopathy — 8, early-onset nephropathy — 6 and advanced nephropathy — 5, peripheral neuropathy — 16, autonomic neuropathy — 3.

Average time of diabetes: group 1 — 15.8 ± 9.0 years; group 2 — 12.6 ± 10.4 years; group 3 — 10 ± 6.16 years; group 4 — 12.8 ± 7.78 years. Average HbA_{1c} level: group 1 — $6.9 \pm 0.78\%$; group 2 — $8.1 \pm 1.42\%$; group 3 — $7.75 \pm 2.89\%$; group 4 — $8.1 \pm 1.11\%$. Average T-score: $-0.81, -1.94, 0.52,$ and -1.70 respectively. Differences in the mean osteocalcin levels ($p < 0.05$) were as follows: group 1 — 7.16 ± 2.06 ng/mL ($n = 10$); group 2 — 10.3 ± 7.6 ng/mL ($n = 18$); group 3 — 9.7 ± 3.05 ng/mL ($n = 5$); group 4 — 6.46 ± 1.27 ng/mL ($n = 16$). Differences in the mean bone alkaline phosphatase values were as follows: group 1 — 30.16 ± 19.2 U/L ($n = 11$); group 2 — 74.8 ± 35.7 U/L ($n = 10$); group 3 — 37.4 ± 0.08 U/L ($n = 3$); group 4 — 20.31 ± 7.24 U/L ($n = 17$). Differences in the mean NTX levels were as follows: group 1 — 56.0 ± 22.9 ng/mL ($n = 11$); group 2 — 74.8 ± 35.7 ng/mL ($n = 10$); group 3 — 95.2 ± 33.8 ng/mL ($n = 4$); group 4 — 64.8 ± 31.5 ng/mL ($n = 17$).

CONCLUSIONS. 1. The lowest level of bone formation markers and increased level of bone resorption markers in group 2 and 4 with the lowest value of bone mass ($-1.94, -1.7$ T-score) indicates the advantage of resorption over formation process in chronic ulceration with or without Charcot neuroosteoarthropathy. 2. The highest level of bone resorption marker (NTX = 95.2 ng/mL) and increased level of bone formation marker (alkaline phosphatase) with normal bone mass, suggest their usefulness in evaluation of increase in bone turnover (mainly resorption) prior to development of bone changes. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 63–69)

Key words: bone turnover markers, diabetic foot, chronic complications of diabetes

Wstęp

W 2007 roku na podstawie konsensusu dotyczącego zasad postępowania w osteoporozie uznano cukrzycę za czynnik ryzyka osteoporozy wtórnej, odpowiedzialny za wzrost ryzyka złamań o istotnym znaczeniu klinicznym, przy uwzględnieniu społecznego charakteru obu tych schorzeń [1]. Dla cukrzyicy typu 1 charakterystyczne jest upośledzenie tworzenia kości ze względnym nasileniem resorpcji w wyniku niedoboru insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin growth factor-1*), co prowadzi do upośledzenia kościotworzenia i w rezultacie osiągnięcia niższej szczytowej masy kostnej. W cukrzyicy typu 2 mimo zwiększonego kościotworzenia (hiperinsulinizm prowadzi do jego wzrostu) obserwuje się również zwiększone ryzyko złamań, zwłaszcza obwodowych [2, 3]. Wspólnymi elementami patogenetycznymi dla obu typów cukrzyicy są: gorsza jakość i wytrzymałość kości, ujemny bilans wapniowy związany z niedostateczną podażą i zaburzeniami wchłaniania oraz hiperkalciurią wtórną do hiperglikemii.

Dla cukrzyicy charakterystyczne jest miejscowe występowanie osteoporozy i złamań. Neuropatia wegetatywna powoduje zaburzenia regulacji przepływu naczyniowego, głównie w stopach, prowadzące do upośledzenia mikrokrążenia i zwiększenia przepływu przez połączenia tętniczo-żylnie. Jednocześnie upośledzenie unerwienia prowadzi do zmniejszenia i zaniku czucia bólu, temperatury oraz czucia głębokiego, co przy zachowanej funkcji motorycznej powoduje nieprawidłową ruchomość stawów. W efekcie powstaje obraz tak zwanej „stopy Charcota”, w której po początkowym obrazie pozornie zwiększonego przepływu (obraz ucieplonej, zaczerwienionej stopy) w ostrym okresie dochodzi do destrukcji stawów śródstopia i stępu (stabilna neuroosteopatia Charcota). W obrazie radiologicznym, oprócz miejscowej osteoporozy, a następnie osteolizy oraz fragmentacji kości i chrząstek, po okresie destrukcji nasad kości dochodzi do stwardnienia, a także nieprawidłowego tworzenia nowej kości. Dezorganizacja struktury kostnej oraz nieprawidłowości punktów nacisku i niewłaściwe ciśnienie wewnętrzne stopy sprzyjają powstawaniu owrzodzeń. Obraz stawu Charcota stanowi jedną z postaci zespołu stopy cukrzycowej [2].

Ze względu na lokalizację zmian kostnych w cukrzyicy diagnostyka ultrasonograficzna jest przydatna w wykryciu początkowych zmian kostnych predysponujących do rozwoju zespołu stopy cukrzycowej [2]. Badanie ultrasonograficzne kości piętowej aparatem Achilles służy do oceny jakości kości,

ich mikroarchitektury i wraz z oceną obrotu kostnego za pomocą markerów kostnych pozwala określić ryzyko złamań. Ryzyko złamań można oszacować, oceniając jakość kości, stan obrotu kostnego (dynamicznie, za pomocą markerów kostnych), a także wyrównanie cukrzycy [4]. W badaniu, które przeprowadzili Kemink i wsp. [5], u 67% mężczyzn chorych na cukrzycę typu 1 i 57% kobiet stwierdzono osteopenię w szyjce kości udowej i kręgosłupie lędźwiowym. U mężczyzn z grupy osób z osteopenią szyjki kości udowej stwierdzono obniżone stężenie IGF-1 (26%), fosfatazy alkalicznej (24%) i osteokalcyny (38%), co świadczy o spowolnieniu kościotworzenia i przewadze procesu resorpcji nad tworzeniem kości. Markery kostne należy oznaczać w przypadku gwałtownej utraty masy kostnej (w okresie pomenopauzalnym ubytek masy kostnej wynosi 3–4% rocznie), w momencie wdrożenia terapii oraz w celu monitorowania terapii antyresorpcyjnej. W grupie pacjentów z przyspieszonym obrotem kostnym monitorowanie stężenia markerów jest przydatne w ocenie ryzyka złamań [6, 7]. W opracowaniu Apurvy i wsp. z 2005 roku [8] podkreśla się rolę oceny markerów w trakcie leczenia w identyfikacji ryzyka złamań. Ocena wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*) jest długofalowa, wymaga 2 lat obserwacji, natomiast markery już po 3–6 miesiącach umożliwiają analizę efektów terapii [9].

Materiał i metody

Badaniem objęto 55 chorych na cukrzycę typu 1 ($n = 7$) i na cukrzycę typu 2 ($n = 48$), leczonych metodą intensywnej insulinoterapii. Chorych podzielono na 4 grupy:

- grupa 1 — grupa stabilnej neuroosteopatii Charcota;
- grupa 2 — grupa stabilnej neuroosteopatii Charcota z owrzodzeniem;
- grupa 3 — grupa ostrej neuroosteopatii Charcota;
- grupa 4 — grupa z przewlekłym owrzodzeniem.

Oznaczono następujące markery tworzenia kości we krwi: osteokalcynę [ng/ml] i frakcję kostną fosfatazy zasadowej [j./l] oraz marker resorpcji kości w moczu: N-końcowy telopeptyd kolagenu typu 1 (NTX, *N-telopeptide of type 1 collagen*). Markery oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA.

Masę kostną oceniono metodą ultradźwiękową za pomocą aparatu Achilles. Masę kostną wyrażono według wskaźnika wytrzymałości (T-score), który wykazuje odsetkową wartość w porównaniu z młodymi osobami zdrowymi. Badanych podzielono na grupy osób:

Tabela 1. Powikłania przewlekłe w różnych grupach stopy cukrzycowej

Grupa	Retinopatia		Nefropatia		Neuropatia obwodowa	Neuropatia autonomiczna
	nieproliferacyjna	proliferacyjna	wczesna	zaawansowana		
Grupa 1 (n = 10)	7	2	3	0	9	1
Grupa 2 (n = 18)	7	2	2	1	10	1
Grupa 3 (n = 5)	2	0	1	1	3	0
Grupa 4 (n = 17)	8	8	6	5	16	3

- zdrowych (T-score od 1 do > -1);
- zagrożonych osteoporozą (T-score od -1 do -2,5);
- z osteopenią (T-score < -2,5).

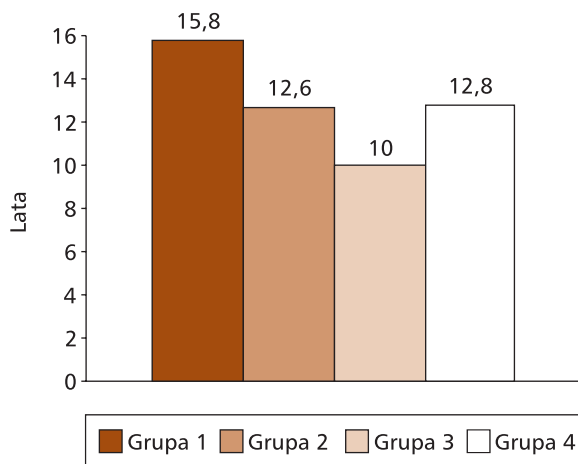
Oceniono następujące przewlekłe powikłania cukrzycy:

- polineuropatia obwodowa:
 - czucie wibracji za pomocą wykalibrowanego kamertonu według metody Rydel-Seffera na główce I kości śródstopia,
 - czucie dotyku — monofilament Semnesa-Weinsteina,
 - czucie bólu — subiektywnie w 20-stopniowej skali natężenia bólu Mc Gilla,
 - czucie temperatury;
- retinopatia — badanie oftalmoskopowe;
- nefropatia:
 - wczesna — wskaźnik albumina/kreatynina w moczu porannym,
 - zaawansowana — utrata dobową białka z moczem;
- neuropatia autonomiczna sercowo-naczyniowa — wystandaryzowany komputerowo analizator testów wegetatywnych Pro Sci Card (Linden, Niemcy).

Wyniki

W badaniu uwzględniono następujące powikłania przewlekłe w różnych grupach stopy cukrzycowej: grupa 1 (n = 10): retinopatia nieproliferacyjna — 7, proliferacyjna — 2, nefropatia wczesna — 3, zaawansowana — 0, neuropatia obwodowa — 9, autonomiczna — 1; grupa 2 (n = 18): retinopatia nieproliferacyjna — 7, proliferacyjna — 2, nefropatia wczesna — 2, zaawansowana — 1, neuropatia obwodowa — 10, autonomiczna — 1; grupa 3 (n = 5): retinopatia nieproliferacyjna — 2, nefropatia wczesna — 1, zaawansowana — 1, neuropatia obwodowa — 3, autonomiczna — 0; grupa 4 (n = 17): retinopatia nieproliferacyjna — 8, proliferacyjna — 8, nefropatia wczesna — 6, zaawansowana — 5, neuropatia obwodowa — 16, autonomiczna — 3 (tab. 1).

Średni czas trwania cukrzycy wynosił: grupa 1 — $15,8 \pm 9,04$ roku; grupa 2 — $12,6 \pm 10,4$ roku;

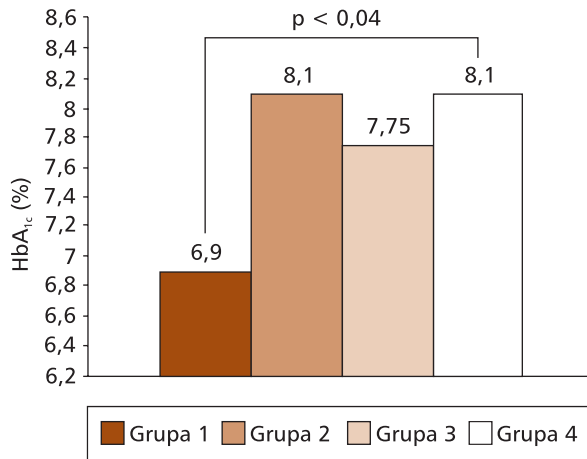


Rycina 1. Średni czas trwania cukrzycy w grupach zespołu stopy cukrzycowej (p = NS)

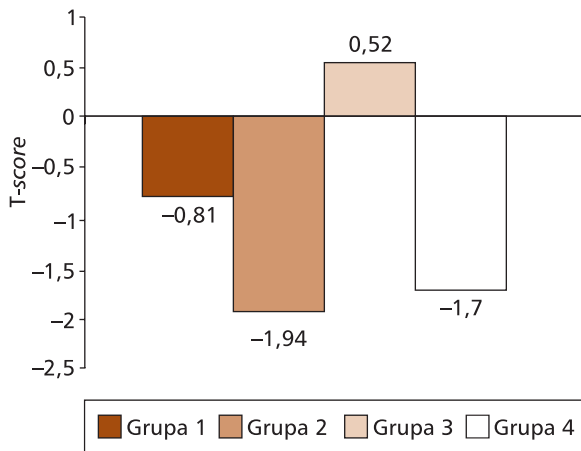
grupa 3 — $10 \pm 6,16$ roku; grupa 4 — $12,8 \pm 7,78$ roku (ryc. 1). Średnie stężenie HbA_{1c} było równe: grupa 1 — $6,9 \pm 0,78\%$; grupa 2 — $8,1 \pm 1,42\%$; grupa 3 — $7,75 \pm 2,89\%$; grupa 4 — $8,1 \pm 1,11\%$ (ryc. 2). Średnia wartość T-score wynosiła odpowiednio: $-0,81$; $-1,94$; $0,52$; $-1,70$ (ryc. 3). Różnice w średnich stężeniach osteokalcyny (p < 0,05) były równe: grupa 1 — $7,16 \pm 2,06$ ng/ml (n = 10); grupa 2 — $10,3 \pm 7,6$ ng/ml (n = 18); grupa 3 — $9,7 \pm 3,05$ ng/ml (n = 5); grupa 4 — $6,46 \pm 1,27$ ng/ml (n = 16) (ryc. 4). Różnice w średnich stężeniach izoenzymu fosfatazy alkalicznej wynosiły: grupa 1 — $30,16 \pm 19,2$ j./l (n = 11); grupa 2 — $74,8 \pm 35,7$ j./l (n = 10); grupa 3 — $37,4 \pm 0,08$ j./l (n = 3); grupa 4 — $20,31 \pm 7,24$ j./l (n = 17) (ryc. 5). Różnice w średnich stężeniach NTX były równe: grupa 1 — $56,0 \pm 22,9$ ng/ml (n = 11); grupa 2 — $74,8 \pm 35,7$ ng/ml (n = 10); grupa 3 — $95,2 \pm 33,8$ ng/ml (n = 4); grupa 4 — $64,8 \pm 31,5$ ng/ml (n = 17) (ryc. 6).

Dyskusja

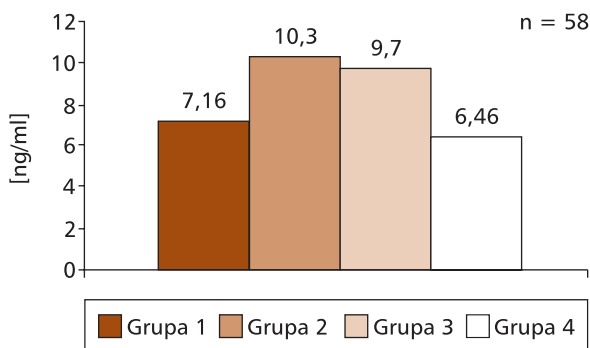
Zespół stopy cukrzycowej obejmuje różne obrazy kliniczne, takie jak: stopa wysokiego ryzyka, owrzodzenie, infekcja, martwica, zgorzel. Za stopę



Rycina 2. Średnia HbA_{1c} w grupach zespołu stopy cukrzycowej (p < 0,04)

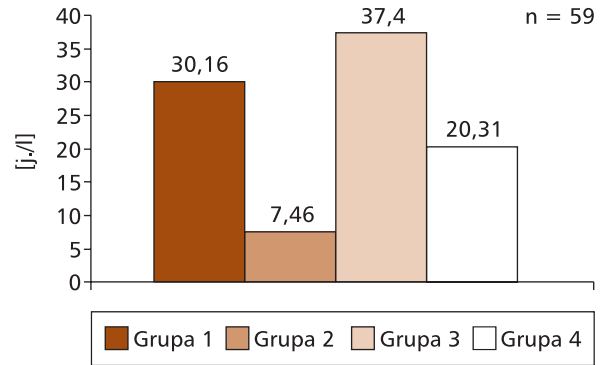


Rycina 3. Średnia wartość T-score w grupach zespołu stopy cukrzycowej (p = 0,09)



Rycina 4. Różnice w średnich poziomach osteokalcyny (p < 0,05)

wysokiego ryzyka uważa się stopę osoby z obecnymi czynnikami ryzyka wystąpienia owrzodzenia lub innego stanu, na przykład stawu Charcota. Do głów-



Rycina 5. Różnice w średnich poziomach izoenzymu fosfatazy alkalicznej (p < 0,02)

nych czynników ryzyka należą: neuropatia, zwłaszcza zaburzenia czucia, bólu, temperatury i dotyku, niedokrwienie, deformacja stopy, obrzęki, modzel. Inne czynniki rozwoju owrzodzenia obejmują: długoletni wywiad cukrzycowy, osłabienie wzroku, starszy wiek, deficyt intelektualny, niewystarczająca edukacja, brak higieny, złe warunki socjalne [10]. W niniejszym badaniu w poszczególnych grupach zespołu stopy cukrzycowej oceniono przewlekłe powikłania cukrzycy, stwierdzając u największej liczby chorych neuropatię obwodową i autonomiczną (grupa 2 — 10, grupa 3 — 16). W grupie 1 i 2 (ze stabilną neuroosteopatią Charcota z owrzodzeniem i bez niego) oraz w grupie 4 (z przewlekłym owrzodzeniem) stwierdzono największą liczbę współistniejących powikłań przewlekłych cukrzycy. W grupie 1, 2 i 4 czas trwania cukrzycy był najdłuższy, czyli 12,8 roku (grupa 4) do 15,8 roku (grupa 1). Średnia wartość HbA_{1c} była najwyższa w grupie 2 i 4 i wynosiła 8,1%. Grupa 1 i 2 różniły się znacznie poziomem wyrównania cukrzycy (HbA_{1c} — grupa 1: 6,9%, grupa 2: 8,1%, p < 0,04), co może świadczyć o wpływie niewyrównania cukrzycy na powstanie owrzodzenia w przebiegu przewlekłej neuroosteopatii Charcota. Różnice w stężeniu HbA_{1c} między grupą 1 (6,9%) i grupą 4 (8,1%) (p < 0,04) mogą potwierdzać udział niewyrównania cukrzycy w powstawaniu owrzodzenia w zespołach stopy cukrzycowej. W grupach 2 i 4 charakteryzujących się największą liczbą współistniejących przewlekłych powikłań oraz długim czasem trwania cukrzycy (12,8 roku) i najwyższą wartością HbA_{1c} (12,8%) stwierdzono najniższą masę kostną T-score (-1,94, -1,7) co potwierdza wpływ niewyrównania cukrzycy i czasu jej trwania na obniżenie masy kostnej [4].

W cukrzycy neuropatia obwodowa i autonomiczna wiążą się ze zmianami kostnymi zlokalizo-

wanymi w obszarach unerwienia zagrożonych zespołem stopy cukrzycowej, dlatego metoda ultrasonograficzna jest przydatna w ocenie masy kostnej kości piętowej [11].

W niniejszym badaniu w grupie z zespołem stopy cukrzycowej (grupa 2 i 4) stwierdzono najniższą masę kostną. Za pomocą metody ultrasonograficznej możliwa jest ocena jakościowej struktury kostnej, która jest czynnikiem odpowiedzialnym za złamanie. Nieinwazyjność, dostępność oraz rola w ocenie jakości kości, a także związek z neuropatią w zespole stopy cukrzycowej potwierdzają znaczenie metody ultrasonograficznej w ocenie lokalnych zmian kostnych i przewidywaniu złamań [9]. W badaniu Jirkovskiej i wsp. [12] stwierdzono, że u chorych na cukrzycę z ostrym stawem Charcota wskaźnik T-score uzyskany w badaniu ultrasonograficznym kości piętowej ulega większemu obniżeniu niż T-score określony w badaniu densytometrycznym metodą DEXA odcinka lędźwiowego i kości udowej, co świadczy o przydatności ultrasonografii kości piętowej w ocenie ostrej neuroosteopatii Charcota i ryzyka złamań kości stopy. Ostra neuroosteopatia Charcota (grupa 3) w omawianym badaniu cechuje się najmniejszą liczbą współistniejących powikłań przewlekłych, z wyjątkiem neuropatii obwodowej, czasem trwania krótszym niż w innych grupach (10 lat), średnim wyrównaniem cukru niespełniającym kryteriów wyrównania (HbA_{1c} 7,76%), lecz korzystniejszym niż w grupie 2 i 4 (zespół stopy cukrzycowej z owrzodzeniem), strukturą kostną (T-score 0,52) w granicach normy, co przemawia za koniecznością podjęcia wczesnego leczenia i odciążenia stopy w celu zahamowania progresji istniejących zmian i zapobiegania niszczeniu układu kostnego. Wdrożenie odpowiedniego postępowania z odciążeniem prowadzi do przejścia fazy ostrej w fazę stabilną, przewlekłą [13]. Chantelau i Onvlee [14] w swoim artykule negują teorię neurotroficzną, neurowaskularną neuroosteopatii Charcota, zgodnie z którą brak odżywienia kości wiąże się z odnerwieniem sympatycznym naczyń kości (teoria neuronaczyniowa). Uruchomienie reakcji zapalnej (uraz), będącej jedną z hipotez powstawania ostrej neuroosteopatii Charcota, wiąże się z aktywacją cytokin i aktywacją osteoklastów oraz nasiloną resorpcją kostną [7, 15, 16].

W grupie z ostrą neuroosteopatią Charcota stwierdzono najwyższe, w porównaniu z innymi grupami, stężenie markera resorpcji kości (NTX = 95,2 ng/ml) i podwyższone stężenie markera tworzenia (fosfataza alkaliczna) przy prawidłowej masie kostnej, co sugeruje ich przydatność w ocenie obrotu kostnego (głównie resorpcji poprzedzającej

pojawienie się zmian kostnych). Podwyższenie stężenia markera resorpcji w ostrej neuroosteopatii Charcota poprzedza rozwój zmian kostnych. Istnieje zatem potrzeba oznaczania tego parametru w ostrym okresie zespołu stopy cukrzycowej, aby zapobiec postępowi nieodwracalnych zmian kostnych (mikroarchitektury struktury kości). Odciążenie stopy powoduje zmniejszenie aktywności resorpcji kości, co wraz z wyrównaniem cukru, oceną markerów resorpcji i tworzenia może mieć znaczenie prognostyczne w rozwoju zmian destrukcyjnych układu kostnego i rozwoju kalectwa.

Istnieją prace dotyczące wdrożenia bisfosfonatów w ostrej neuroosteopatii Charcota w celu hamowania osteoklastów oraz zmniejszenia produkcji cytokin pozapalnych przez kości objęte procesem destrukcyjnym [16–18]

W pracy z 2008 roku Jostel i Jude [19] stwierdzili w ostrej neuroosteopatii Charcota korzystny wpływ bisfosfonatów na temperaturę skóry stóp i znaczące obniżenie stężenia markerów obrotu kostnego. Jude i wsp. [16] przeprowadzili badanie randomizowane metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące wpływu jednorazowej dawki 90 mg dożylnie palmidronianu w ostrej neuroosteopatii Charcota. Uzyskali obniżenie temperatury skóry stóp, redukcję szybkości obrotu kostnego i zmniejszenie aktywności choroby. Od opublikowania w 1998 roku wyników badań Straussa i Gonya [9] nie przeprowadzono jak dotąd żadnych nowych perspektywnych badań nad stymulacją elektryczną lub magnetyczną ultradźwiękami o niskiej częstotliwości w celu przekazania mikromechanicznych sił w miejsce złamania i tym samym pobudzenia tworzenia kości [16]. Dynamika zmian w przewlekłej neuroosteopatii Charcota z owrzodzeniem i w przewlekłym owrzodzeniu (grupa 2 i 4) ulega spowolnieniu, co odzwierciedla najniższe stężenie markerów tworzenia kostnego i podwyższone stężenie markerów resorpcji przy najniższej masie kostnej (T-score -1,94, -1,75). Może to świadczyć o zniszczeniu i nieodwracalnej utracie masy kostnej, a także o spowolnieniu procesów metabolicznych z typowym dla cukrzycy zmniejszeniem tworzenia kości i nasiloną resorpcją [15].

Wnioski

1. Stwierdzenie najniższego stężenia markerów tworzenia kostnego i podwyższonego stężenia markerów resorpcji w grupie 2 i 4 przy najniższej masie kostnej (T-score -1,94, -1,7) wskazuje na przewagę resorpcji nad tworzeniem w przewlekłym owrzodzeniu w neuroosteopatii Charcota i bez niej.

2. Najwyższe stężenie markerów resorpcji kości (NTX 95,2) i podwyższone stężenie markerów tworzenia (fosfataza alkaliczna) przy prawidłowej masie kostnej sugeruje ich przydatność w ocenie wzrostu obrotu kostnego (głównie resorpcji) poprzedzającej pojawienie się zmian kostnych.

PIŚMIENNICTWO

- Lorenc R.S., Głuszko P., Kaczmarski E. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 9: 23–24.
- Sieradzki J. Zmiany stawowe i kostne w cukrzycy. W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2006; 1043–1051.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 2 diabetes — a meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2007; 18: 427–444.
- Trznadel-Morawska I. Osteoporoza w cukrzycy — czynnik ryzyka złamań. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8: 341–348.
- Kemink S.A., Hermes A.R., Swinels L.M., Lutterman J.A., Smals A.G. Osteopenia in insulin-dependent diabetes; prevalence and aspects of pathophysiology. *J. Endocrinol. Invest.* 2000; 23: 295–303.
- Weisman S.M., Mathvoic V. Potential use of biochemical markers of bone turnover for assessing the effect of calcium supplementation and predicting fracture risk. *Clin. Ther.* 2005; 27: 299–308.
- Jeffcoate W.J., Game F., Cavanagh P.R. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet* 2005; 366: 2058–2061.
- Srivastava A.K., Vliet E.L., Lewiecki E.M. i wsp. Clinical use of serum and urine bone markers in management of osteoporosis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1015–1026.
- Strauss E., Gonyea G. Adjunct low intensity. *Clin. Orthop.* 1998; 349: 132–138.
- Koblik T. Zespół stopy cukrzycowej W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2006; 1058–1093.
- Sieradzki J., Trznadel-Morawska I., Olszanecki P. Ocena masy kostnej w cukrzycy insulinozależnej w badaniu ultradźwiękowym. *Pol. Tyg. Lek.* 1995; 50: 10–13.
- Jirkovska A., Kasalicky P., Boucek P., Hosova J., Skibova I. Calcaneal ultrasonometry in patients with Charcot osteoarthropathy and its relationship with densitometry in the lumbar spine and femoral neck and markers of bone turnover. *Diabet. Med.* 2001; 18: 495–500.
- Koblik T., Sieradzki J., Friedlein J., Ewy-Skalska A. Neuroarthropatia Charcota — dlaczego tak często przeoczane schorzenie? *Diabetol. Prakt.* 2003; 4: 313–318.
- Chantrelau E., Onvlee G.J. Charcot foot in diabetes: farewell to the neurotrophic theory. *Horm. Metab. Res.* 2006; 38: 361–367.
- Hofbauer L.C., Brueck C.C., Singh S.K., Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J. Bone Miner Res.* 2007; 22: 1317–1328.
- Jude E.B., Selby P.L., Burges J., Liljestone P., Boulton A.J. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double blind randomized controlled trial. *Diabetologia* 2001; 44: 2032–2037.
- Petrova N.L., Foster A.V., Edmonds M.E. Calcaneal bone mineral density in patients with Charcot neuropathic osteoarthropathy: differences between type 1 and type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2005; 22: 756–761.
- Boulton A.J. The diabetic foot. *Diabetologia* 2004; 47: 1343–1353.
- Jostel A., Jude E.B. Medical treatment of Charcot neuroosteoarthropathy. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 2008; 25: 63–69.