

РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕРЕЛОМОВ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Курбонов Хуршед Рахматуллоевич

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Самаркандский государственный
медицинский университет

Курбонов Рахматулло Абдуназарович

Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-
практического медицинского центра травматологии и ортопедии

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8157092>

Аннотация: Цель данной обзорной статьи состоит в исследовании процесса регенерации переломов трубчатых костей у пациентов с сахарным диабетом. В статье рассматриваются особенности заживления переломов в условиях повышенного уровня глюкозы в крови, а также анализируются факторы, влияющие на регенерацию. На основе полученных данных, статья также предлагает перспективы и возможные подходы для улучшения регенерации переломов у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: регенерация, костная ткань, сахарный диабет, трубчатые кости, фактор роста, костный морфогенетический белок

REGENERATION OF FRACTURES OF TUBULAR BONES IN DIABETES MELLITUS: RESEARCH AND PROSPECTS

Abstract: The purpose of this review article is to study the process of regeneration of fractures of tubular bones in patients with diabetes mellitus. The article discusses the features of fracture healing in conditions of elevated blood glucose levels, as well as analyzes the factors affecting regeneration. Based on the data obtained, the article also offers prospects and possible approaches to improve fracture regeneration in patients with diabetes mellitus.

Keywords: regeneration, bone tissue, diabetes mellitus, tubular bones, growth factor, bone morphogenetic protein

ВВЕДЕНИЕ

Переломы трубчатых костей являются распространенным осложнением у пациентов с сахарным диабетом, которые часто сталкиваются с нарушением процесса регенерации костей. Исследование, проведенное на популяции среднего возраста из 33 000 человек, показало, что диабет является наиболее значимым предиктором низкоэнергетических переломов как у мужчин, так и у женщин, демонстрируя относительный риск 2,38 (в данном случае, 2,38 указывает на статистически значимое увеличение риска переломов у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с теми, у кого нет диабета) [2,6]. Люди с диабетом 1 типа демонстрируют более низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и значительно повышенный риск переломов по сравнению с теми, у кого диабета нет. Сообщается, что риск выше более чем на пять процентов [24]. Наличие сахарного диабета связано с повышенным риском переломов и препятствует процессу формирования кости, что в конечном итоге приводит к снижению плотности костной ткани [23,17]. Мета-анализ, в котором изучались люди с сахарным диабетом 2 типа, выявил повышенный риск переломов в различных местах [8]. Следовательно, можно сделать вывод, что пациенты с диагнозом сахарный диабет сталкиваются с повышенным риском переломов трубчатых костей по сравнению с лицами без диабета. Это проблема, требующая особого внимания,

так как ослабленная способность к регенерации костей может привести к значительным осложнениям и ухудшению качества жизни пациентов.

Сахарный диабет (СД)—это нарушение обмена веществ, которым страдают миллионы людей во всем мире. Имеются убедительные доказательства, что СД увеличивает риск переломов и ухудшает процесс регенерации костной ткани [17,22,3]. СД влияет на костный метаболизм и костную микросреду, что приводит к нарушению костной ремоделиции. Эти механизмы включают окислительный стресс, воспаление и выработку конечных продуктов повышенного гликирования [7].

Влияние СД на заживление переломов костей было классифицировано как предиктор неблагоприятных исходов хирургических процедур при переломах костей из-за послеоперационных осложнений [21]. Научное исследование подтверждает, что атрофические незаживающие переломы коррелируют с наличием сахарного диабета. [26, 23]. СД вызывает остеопороз и увеличивает риск переломов, независимо от СД 1-го или 2-го типа [4,31,38]. Снижение регенерации костной ткани и биомеханики было представлено в дистракционном промежутке в группе СД 2 типа [14]. Согласно данному исследованию, сахарный диабет проявляет более существенное воздействие на остеогенез вновь формирующейся кости в сравнении с нормальным процессом костеобразования. [15,3]. Улучшение заживления костей у больных сахарным диабетом имеет важное клиническое значение для ускорения заживления переломов и улучшения интеграции костей [21].

В лабораторных исследованиях было показано, что многие методы лечения способствуют заживлению костей при диабетических состояниях, которые могут стать потенциальными стратегиями в дальнейших клинических исследованиях [23].

Окислительный стресс играет существенную роль в дисфункции процесса регенерации костей у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Перелом кости стимулирует возникновение окислительного стресса, и известно, что пациенты, имеющие сахарный диабет второго типа, проявляют увеличенный уровень клеточного окислительного стресса, вызванного накоплением активного кислорода [13]. Сахарный диабет содействует прогрессированию остеокластогенеза в рамках различных клинических состояний, включая процесс репарации переломов [17].

В контексте данной проблемы следует отметить, что нарушение заживления костей у больных сахарным диабетом связано с изменениями во взаимодействии между остеобластами, адипоцитами, стволовыми клетками костного мозга (BMSCs) и окружающей костный мозг средой [41].

Нарушение процесса регенерации костной ткани у пациентов, страдающих сахарным диабетом, может проявляться в различных аспектах, включая задержку заживления. По результатам проведенного исследования, влияние диабета на заживление переломов было тщательно изучено и связано с значительной задержкой времени заживления (отмечается увеличение в 2-3 раза по сравнению с нормативными значениями), а также сопутствующими факторами, которые также увеличивают риск осложнений в процессе заживления. [20]. Высокий уровень глюкозы в крови влияет на способность организма заживать раны, и люди с диабетом подвержены риску серьезных осложнений [2]. Исследование, проведенное в 2017 году с участием 105 человек с язвами диабетической стопы, показало, что среднее время от начала оказания медицинской помощи до заживления составило 75,5 дней [29]. Таким образом, увеличение времени заживления

является одним из симптомов нарушения заживления костей у больных сахарным диабетом.

Структуры скелета, которые часто сталкиваются со снижением плотности костной ткани у людей с сахарным диабетом, не ограничены какими-либо конкретными областями костей. Вместо этого деструктивное воздействие сахарного диабета как на массу, так и на целостность костной ткани может привести к увеличенной восприимчивости к переломам и серьезным заболеваниям пародонта. Модели на грызунах также подтверждают гипотезу о том, что диабетическая кость обладает пониженной механической прочностью, независимо от плотности костной ткани [37]. Были зарегистрированы изменения костной ткани у лиц с диагнозом сахарный диабет 1 типа, включающие снижение минеральной плотности скелета исключительно у мужчин, страдающих метаболическим синдромом, а также у лиц, страдающих диабетом 2 типа. [36]. Люди с диабетом 1 типа имеют более низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и больший риск переломов, чем люди без диабета [18]. Поздние осложнения сахарного диабета типа 2, включая ухудшение зрения вследствие диабетической ретинопатии, развитие макроангиопатии и нарушение чувствительности в нижних конечностях, нарушение подвижности суставов из-за артропатии, приводят к нарушению равновесия и ходьбы, увеличивая риск падений и повышая вероятность переломов. Кроме того, у пациентов со сахарным диабетом имеется дополнительный риск падений, связанный с нарушением ночного мочеиспускания и ортостатической гипотензией из-за кардиальной автономной нейропатии [16].

Заживление переломов у пациентов, страдающих сахарным диабетом, замедляется на 87% и сопровождается в 3,4 раза большим риском возникновения осложнений. [17]. Осложнения при заживлении костей у пациентов с сахарным диабетом представляют серьезную проблему в медицинской практике. Замедленное заживление у таких пациентов является основной характеристикой, с установленным фактом продолжительности времени заживления в два-три раза больше, чем у лиц без диабета [11]. Это приводит к повышенному риску возникновения осложнений, таких как задержка сращения или несращение без сращения [28]. У пациентов, страдающих сахарным диабетом, также присутствует повышенный потенциал для возникновения осложнений, связанных с неспособностью эффективно заживляться, что, в свою очередь, может требовать проведения реконструктивных хирургических вмешательств и применения суставных протезов [25]. Кроме того, инфекция является еще одним серьезным осложнением, с которым сталкиваются пациенты с сахарным диабетом во время процесса заживления костей [40]. Нарушение костной интеграции у таких пациентов способствует повышенному риску отказа имплантатов, что представляет значительную опасность для результатов хирургического вмешательства [27]. Наконец, пациенты с сахарным диабетом также испытывают повышенный риск послеоперационных осложнений, что может повлечь за собой неблагоприятные исходы при лечении переломов костей [21]. В целом, пациенты с сахарным диабетом подвергаются повышенному риску осложнений в процессе заживления костей, включая замедленное заживление, неспособность к заживлению, инфекцию, нарушение интеграции костей, снижение плотности костной ткани и повышенный риск послеоперационных осложнений. Важно отметить, что гипергликемия приводит к возникновению окислительного стресса и потере минеральной плотности костной ткани, что существенно нарушает процесс ее восстановления [2]. Кроме того, хроническая гипергликемия может вызывать окислительный стресс, воспалительные реакции,

нарушение баланса между процессами адипогенеза и остеогенеза, образование продуктов гликирования, активацию или ингибирование сигнальных путей и микрососудистые изменения в костной ткани, что может приводить к задержке заживления костей [7]. Состоянии гипергликемии при сахарном диабете 2 типа активируется излишний окислительный стресс, сопровождающийся высоким уровнем активных форм кислорода и провоспалительных факторов, которые оказывают неблагоприятное влияние на регенерацию костной ткани [3]. Следует также отметить, что перелом кости приводит к возникновению окислительного стресса, и пациенты с сахарным диабетом 2 типа известны своей повышенной клеточной подверженностью окислительному стрессу из-за активации активного кислорода [13]. Следовательно, повышенный окислительный стресс и активные формы кислорода могут являться главными причинами старения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в условиях гипергликемии, что существенно нарушает процесс регенерации костной ткани [39]. Таким образом, гипергликемия и окислительный стресс играют важную роль в нарушении процесса регенерации костной ткани у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Сахарный диабет характеризуется нарушениями иммунного ответа, что приводит к неконтролируемому распространению инвазивных патогенов у пациентов с этим заболеванием [1]. Воспаление является основным фактором в патофизиологии диабета и связано с нарушениями обмена веществ [33]. Кроме того, воспаление и окислительный стресс оказывают влияние на структуру костей и задерживают процесс их заживления [10]. У пациентов с сахарным диабетом скелетные мышцы экспрессируют меньшее количество генов, связанных с сигнализацией инсулина и метаболическими путями, но больше генов, связанных с апоптозом и иммунитетом. Это приводит к формированию воспалительной среды, особенно из-за провоспалительного воздействия медиаторов жировой ткани, связанных с ожирением [10]. В костном микроокружении пациентов со сахарным диабетом происходит ограничение пролиферации резидентных макрофагов, одновременно с усиленной миелоидной дифференциацией гемопоэтических стволовых клеток. Это приводит к накоплению и увеличению числа моноцитов, и, в конечном счете, макрофаги принимают классический провоспалительный фенотип, вызывая дисфункцию макрофагов и дефицит регенерации костной ткани у пациентов с диабетом [32]. Эксцессивное содержание липидов в организме и костном мозге у индивидуумов, страдающих от сахарного диабета второго типа, притягивает моноциты путем активации хемокинов, что обостряет процессы воспаления и нарушает иммунную функцию. У пациентов, страдающих сахарным диабетом второго типа, наблюдается избыточное количество жировых веществ в организме и костном мозге, что стимулирует реакцию моноцитов через повышение концентрации хемокинов, вызывая тем самым воспалительные процессы и иммунную дисфункцию [30]. Следовательно, важно воздействовать на воспаление и иммунную дисфункцию для стимуляции регенерации костной ткани и ускорения заживления диабетических переломов в будущем.

Применительно к сахарному диабету, дисфункция макрофагов имеет отрицательное влияние на регенерацию костной ткани. В случае данного заболевания наблюдается ограничение пролиферации макрофагов, находящихся в костном микроокружении. Одновременно происходит увеличение и постоянный прирост моноцитов в результате усиленной миелоидной дифференциации гемопоэтических стволовых клеток. В итоге макрофаги смещаются в сторону провоспалительного фенотипа, что способствует

дисфункции макрофагов и диабетическому дефициту восстановления костной ткани [32]. PPAR β/δ (peroxisome proliferator-activated receptors-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), являются лиганд-активируемыми факторами транскрипции суперсемейства ядерных гормональных рецепторов)[34], активируемый агонистом, ускоряет процесс восстановления костной ткани при сахарном диабете путем усиления аутофагии. Активация PPAR β/δ способна улучшить остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в условиях высокого уровня глюкозы и способствовать заживлению костей у крыс с диабетом после лечения агонистом PPAR β/δ in vivo [5]. Нарушение регуляции трансформирующего фактора роста-бета (TGFB) играет опосредующую роль в ранней дисфункции костного мозга при диабете. Путь TGFB регулирует спецификацию предшественников линии мезенхимальных клеток в костном мозге на стадии развития [19]. Сахарный диабет повышает риск переломов, снижает способность формирования костной ткани и замедляет процесс заживления переломов. Гипергликемия подавляет созревание и метаболизм мезенхимальных стволовых клеток (МСК), способствует апоптозу остеобластов и подавляет остеогенную дифференцировку [17].

Следует отметить, что факторы роста, метаболические пути и клеточная сигнализация играют важную роль в процессе восстановления костной ткани при сахарном диабете. Нарушение регуляции TGFB, дисфункция макрофагов и возраст содействуют диабетическому дефициту восстановления костной ткани, повышению хрупкости костей и изменению их структуры. Следовательно, важно оказывать воздействие на эти факторы для стимуляции регенерации костной ткани и ускорения заживления диабетических переломов в будущем.

Оптимизация процесса остеогенеза у пациентов, страдающих сахарным диабетом, представляет существенное клиническое значение в целях ускорения заживления переломов и повышения остеоинтеграции. [21]. В лабораторных исследованиях было показано, что многие методы лечения способствуют заживлению костей при диабетических состояниях, которые могут стать потенциальными стратегиями в дальнейших клинических исследованиях [23]. Существует несколько потенциальных методов лечения воспаления и иммунной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом, подвергающихся регенерации костной ткани. Прежде всего, жесткий контроль уровня глюкозы за счет усиленного лечения инсулином, приводящего к нормализации уровня глюкозы в крови, может улучшить заживление костей у больных сахарным диабетом [7]. Кроме того, исследования показали, что противовоспалительная терапия, такая как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), интерлейкин-10 (обладает противовоспалительными свойствами и может доставляться с помощью самособирающегося пептидного гидрогеля для перепрограммирования макрофагов и содействия заживлению диабетического дефекта альвеолярной кости) улучшают заживление костей у больных сахарным диабетом [17, 35]. Также было обнаружено, что антиоксидантная терапия, включая прием витамина E, способна снизить окислительный стресс и улучшить заживление костей у пациентов с сахарным диабетом [3]. Интересные результаты показали, что лечение антителами к склеростину способствует улучшению исходов переломов у мышинной модели с диабетом 1 типа [17]. Дополнительно, проведенные исследования свидетельствуют о том, что терапия стволовыми клетками способствует улучшению заживления костей у пациентов с сахарным диабетом,

активизируя ангиогенез и остеогенез [21]. Факторы роста, включая костный морфогенетический белок (BMP), были показаны способствовать улучшению заживления костей у пациентов с сахарным диабетом. Исследования показывают, что BMP может стимулировать процессы регенерации и остеогенеза, что особенно важно для пациентов с сахарным диабетом, у которых заживление ран и переломов может быть затруднено [3]. Было показано, что электрическая стимуляция модулирует поляризацию макрофагов и уменьшает воспаление, что приводит к усиленной регенерации костной ткани при диабете [9].

Таким образом, имеются несколько потенциальных стратегий лечения воспалительных и иммунологических нарушений у пациентов с сахарным диабетом, у которых происходит регенерация костной ткани. Эти стратегии включают строгий контроль гликемического уровня, применение противовоспалительной терапии, антиоксидантной терапии, а также лечение с использованием антител против склеростина, стволовых клеток и факторов роста.

ВЫВОДЫ

В заключение, сахарный диабет оказывает негативное влияние на процесс регенерации костей у пациентов. Нарушение заживления костей у больных сахарным диабетом связано с изменениями во взаимодействии между остеобластами, адипоцитами, стволовыми клетками костного мозга (BMSCs) и окружающей костномозговой средой. Эти изменения приводят к задержке заживления переломов и снижению образования новой костной ткани.

В целом, понимание взаимосвязи между сахарным диабетом и регенерацией костей является важным для оптимизации лечения и улучшения результатов у пациентов. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке инновационных терапевтических подходов и повышению качества жизни пациентов с сахарным диабетом, страдающих от переломов костей.

Литература:

1. Berbudi A. et al. Type 2 diabetes and its impact on the immune system //Current diabetes reviews. – 2020. – Т. 16. – №. 5. – С. 442-449.
2. Cabanillas Balsera D. Diabetes mellitus y hábito tabáquico como factores pronósticos del tratamiento endodóntico: revisión sistemática y metaanálisis. – 2021.
3. Cai F. et al. Diabetes mellitus impairs bone regeneration and biomechanics //Journal of Orthopaedic Surgery and Research. – 2023. – Т. 18. – №. 1. – С. 1-10.
4. Camargo W. A. et al. Diabetes mellitus and bone regeneration: a systematic review and meta-analysis of animal studies //Tissue Engineering Part B: Reviews. – 2017. – Т. 23. – №. 5. – С. 471-479.
5. Chen M. et al. PPAR β/δ accelerates bone regeneration in diabetic mellitus by enhancing AMPK/mTOR pathway-mediated autophagy //Stem Cell Research & Therapy. – 2021. – Т. 12. – №. 1. – С. 1-14.
6. Chen W. et al. Fracture risk assessment in diabetes mellitus //Frontiers in endocrinology. – 2022. – Т. 13. – С. 961761.
7. Chen Y. et al. Challenges to improve bone healing under diabetic conditions //Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Т. 13. – С. 861878.

8. Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone //Journal of internal medicine. – 2018. – Т. 283. – №. 2. – С. 140-153.
9. Dai X. et al. Restoration of electrical microenvironment enhances bone regeneration under diabetic conditions by modulating macrophage polarization //Bioactive materials. – 2021. – Т. 6. – №. 7. – С. 2029-2038.
10. Daryabor G. et al. The effects of type 2 diabetes mellitus on organ metabolism and the immune system //Frontiers in immunology. – 2020. – Т. 11. – С. 1582.
11. Davey G. C. et al. Mesenchymal stem cell-based treatment for microvascular and secondary complications of diabetes mellitus //Frontiers in endocrinology. – 2014. – Т. 5. – С. 86.
12. Ferrari S. L. et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge //Osteoporosis International. – 2018. – Т. 29. – С. 2585-2596.
13. Figeac F. et al. Impaired bone fracture healing in type 2 diabetes is caused by defective functions of skeletal progenitor cells //Stem Cells. – 2022. – Т. 40. – №. 2. – С. 149-164.
14. Hamann C. et al. Delayed bone regeneration and low bone mass in a rat model of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus is due to impaired osteoblast function //American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Т. 301. – №. 6. – С. E1220-E1228.
15. Hua Y. et al. Different bone sites-specific response to diabetes rat models: Bone density, histology and microarchitecture //PLoS One. – 2018. – Т. 13. – №. 10. – С. e0205503.
16. Jackuliak P. et al. Osteoporosis, fractures, and diabetes //International journal of endocrinology. – 2014. – Т. 2014.
17. Jiao H., Xiao E., Graves D. T. Diabetes and its effect on bone and fracture healing //Current osteoporosis reports. – 2015. – Т. 13. – С. 327-335.
18. Khusainova P. И. et al. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОСТЕОПОРОЗА GENETICS OF OSTEOPOROSIS //Биомика. – 2014. – Т. 6. – №. 1. – С. 24-51.
19. Kum J. J. Y., Howlett C. J., Khan Z. A. Dysregulated transforming growth factor-beta mediates early bone marrow dysfunction in diabetes //Communications Biology. – 2022. – Т. 5. – №. 1. – С. 1145.
20. Lin S. Impaired bone healing in patients with diabetes mellitus //The University of Medicine and Dentistry in New Jersey Research. – 2004. – Т. 5. – №. 4.
21. Marin C. et al. The impact of type 2 diabetes on bone fracture healing //Frontiers in Endocrinology. – 2018. – Т. 9. – С. 6.
22. Minami M. et al. Histological assessment of cortical bone changes in diabetic rats //Journal of Orthopaedic Surgery and Research. – 2022. – Т. 17. – №. 1. – С. 1-8.
23. Murray C. E., Coleman C. M. Impact of diabetes mellitus on bone health //International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Т. 20. – №. 19. – С. 4873.
24. Napoli N., Conte C. Bone fragility in type 1 diabetes: new insights and future steps //The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2022. – Т. 10. – №. 7. – С. 475-476.
25. Neville R. F. et al. The diabetic foot //Current problems in surgery. – 2016. – Т. 53. – №. 9. – С. 408-437.
26. Oei L. et al. Diabetes, diabetic complications, and fracture risk //Current osteoporosis reports. – 2015. – Т. 13. – С. 106-115.