

УДК 616:379-008.64-06-084-092-053.9

DOI: 10.15587/2519-4798.2020.203735

ОСТЕОПРОТЕГЕРІН ЯК МОЖЛИВИЙ МАРКЕР ДІАБЕТАСОЦІЙОВАНОГО ОСТЕОАРТРИТУ

В. Л. Орленко, К. Ю. Іваськіва

У хворих на цукровий діабет відзначається більш висока частота розвитку остеоартриту і рання маніфестація, ніж в загальній популяції. Доведена роль дефіциту інсуліну та гіперглікемії в ініціації руйнівного процесу, проте залишається маловивченими процеси місцевої та системної регуляції балансу між анаболічними і катаболічними процесами в суглобі та їх роль в розвитку діабетосоційованого остеоартриту.

Мета: дослідити роль остеопротегерину (розчинного рецептора до фактора некрозу пухлин – альфа) в розвитку та прогресуванні діабетосоційованого остеоартриту та взаємозв'язок цього показника з основними метаболічними показниками у хворих на цукровий діабет.

Матеріали і методи. Обстежено 40 пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу (17 чоловіків та 23 жінки), середній вік хворих $38,0 \pm 2,0$ роки, тривалість цукрового діабету $18,3 \pm 1,9$ років, середній рівень HbA1c $8,6 \pm 0,3$ % та 49 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (23 чоловіків та 26 жінки), середній вік хворих $61,7 \pm 1,3$ роки, тривалість цукрового діабету $12,1 \pm 1,1$ років, середній рівень HbA1c $7,6 \pm 0,1$ %. У групі пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу артропатія виявлена у $70,0 \pm 7,3$ % хворих, у групі пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу – у $69,4 \pm 6,6$ %. За статтю та типом цукрового діабету частки пацієнтів з наявністю/відсутністю артропатії статистично не відрізняються ($p > 0,05$). Визначали вміст остеопротегерину у сироватці крові імуноферментним методом (ELISA) за допомогою набору реагентів фірми «Diaclone» (Франція) та планшетного імуноферментного аналізатора Stat fax 3200 (США).

Результати. У хворих з артропатією виявлено вірогідне підвищення рівня остеопротегерину. Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу при підвищеному рівні остеопротегерину в 2,3 рази вищий, ніж при нормальному рівні ($BP=2,33$; ДІ 1,42-3,82; $p < 0,001$), у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу – в 1,55 разів ($BP=1,55$; ДІ 1,16-1,91). Встановлено достовірні ($p < 0,001$) відмінності середнього рівня остеопротегерину в залежності від стадії артропатії. Встановлено прямий кореляційний зв'язок показника «остеопротегерин» з показниками «вік» ($p < 0,01$), «тривалість цукрового діабету» ($p < 0,05$); «креатинін» ($p < 0,05$), а також виявлено обернений кореляційний зв'язок з показником «швидкість клубочкової фільтрації» ($p < 0,05$). При відсутності артропатії у групі пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу встановлено прямий зв'язок показників «остеопротегерин» та «глюкоза натще» ($r=0,61$; $p < 0,05$). Показано, що підвищення рівня остеопротегерину більш характерне для пацієнтів чоловічої статі з тривалішим перебігом цукрового діабету. У цих пацієнтів не виявлено ураження нирок, але наявна артропатія у якості ускладнення основного захворювання на тлі підвищення показника HbA1c.

Висновки. Діабетосоційований остеоартрит протікає на тлі підвищення рівня остеопротегерину в сироватці крові, встановлено зростання рівня остеопротегерину із підвищенням стадії остеоартриту, таким чином його рівень відображає тяжкість остеоартриту. Встановлено прямий зв'язок остеопротегерину з рівнем креатиніну та обернений з швидкістю клубочкової фільтрації, тобто розвиток та прогресування остеоартриту протікає на тлі прогресування інших судинних ускладнень цукрового діабету, зокрема діабетичної нефропатії; підвищення остеопротегерину більш характерне для пацієнтів чоловічої статі та залежить від тривалості цукрового діабету

Ключові слова: цукровий діабет, діабетосоційований остеоартрит, остеопротегерин, метаболічні параметри, фактори ризику

Copyright © 2020, V. Orlenko, K. Ivaskiva.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

На сьогоднішній день цукровий діабет (ЦД) належить до глобальних медико-соціальних проблем. Це обумовлено не лише прогресуючим зростанням кількості хворих на ЦД, але й надзвичайно високим ризиком розвитку його ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та передчасної смерті цієї категорії хворих [1].

Одним із ускладнень цього захворювання є діабетичні остеоартрити (ОА), які при тривалому

перебігу сприяють розвитку контрактур, обмеження рухливості суглобів, супроводжуються хронічним больовим синдромом, що врешті знижує якість життя хворих та призводить до ранньої інвалідизації та стають значним соціально-економічним тягарем.

В загальній популяції дегенеративно-дистрофічні ураження суглобів переважно розвиваються у хворих старших за 60 років. Проте на тлі цукрового діабету зміни суглобів розвиваються значно раніше і можуть діагностуватись навіть у молодих людей [2].

Діабетичні остеоартрити представляють собою дегенеративний процес, що залучає хрящ, синовіальну мембрану та субхондральну кістку і розвивається на тлі тривалих метаболічних порушень та дисбалансу процесів біомеханічного стресу [3, 4]. Зміни в хрящі безпосередньо пов'язані зі змінами метаболізму в хондроцитах. Перебіг руйнівного процесу визначається балансом між анаболічними і катаболічними медіаторами в суглобі та процесами їх місцевої та системної регуляції [5].

Структура суглоба в нормі та при патології залежить від щільно скоординованого взаємного міжклітинного зв'язку між остеобластами, що утворюють кістку і остеокластами, що руйнують кістки. Ключовий сигнальний шлях, який полегшує цю комунікацію, включає взаємодію рецепторного активатора ядерного фактора (NF)- κ B (RANK), його обов'язкового партнера ліганда рецептора-активатора на остеокластах RANK Ligand (RANKL) і остеопротегеріна (ОПГ), більш формально позначений як фактор некрозу пухлини, член суперсімейства рецепторів 11b [Tnfrsf11b]), інгібітор остеокластів, який діє як розчинна приманка-рецептор для RANKL. ОПГ, зв'язуючи RANKL, попереджує активуючий вплив останнього на RANK остеокластів, що знижує як остеокластогенез, так і резорбуючу функцію остеокластів. Таким чином, ОПГ є неістинним рецептором RANKL [6–8].

Експресія RANKL та остеоліз індукуються тими ж факторами, що й кальциноз гладко-м'язевих клітин середньої оболонки артерій. В багатьох роботах продемонстровано експресію ОПГ в атеросклеротичній бляшці [9, 10]. В подальших дослідженнях *in vitro* біла виявлена продукція ОПГ гладко-м'язевими клітинами артерій та ендотеліоцитами [2, 11]. Таким чином показано, що дефіцит ОПГ є причиною багатьох патологічних процесів. Останніми роками показано, що хондроцити експресують остеопротегерин, RANKL та RANKL [6, 8]. Взаємодія між кістковою та суглобовою системою є вкрай залежною одна від одної. Є дані, що ініціальним патогенетичним чинником у розвитку остеоартриту є зміни в субхондральній кістці, а після розвиваються патологічні процеси в хрящі та навколосуглобових тканинах. Показано, що зниження співвідношення остеопротегерину та RANKL призводить до пошкодження як кістки, так і хряща [5, 12]. Ін'єкції остеопротегерину інтраартикулярно запобігають деградації хряща [13]. Але, якщо ми проаналізуємо дані стосовно рівня остеопротегерину у хворих на ЦД, вони вкрай неоднозначні. Все більше робіт з'являється, де демонструється підвищення рівня остеопротегерину у хворих на ЦД. Показано, що субхондральні кісткові остеобласти мають аномальний рівень ОПГ та RANKL і, отже, змінене співвідношення ОПГ та RANKL [4, 14].

Так, в роботах Browner et. al. при обстеженні літніх жінок виявлено, що у хворих на ЦД рівень ОПГ в середньому був вищим на 30 %, чим у жінок

без ЦД, у жінок з найбільш високими концентраціями ОПГ в сироватці крові відносний ризик смерті від серцево-судинних захворювань був вищим в 4 рази [15]. Аналогічні дані отримані Shopp et. al., які виявили, що концентрація ОПГ у чоловіків з ІХС та ЦД вища, ніж у чоловіків без цих захворювань [16]. Один із перших висновків щодо прогностичної цінності рівня остеопротегеріна як незалежного фактора ризику прогресування атеросклерозу і розвитку серцево-судинних захворювань було зроблено в проспективному 10-річному дослідженні Bruneck [17]. У ряді досліджень аналогічні прогностичні значення підвищених концентрацій остеопротегеріна були виявлені і в осіб з цукровим діабетом 2 типу [2], і у пацієнтів на гемодіалізі [18]. У дослідженні G. O. Andersen et. al. (2011) було виявлено, що у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда більш високі концентрації остеопротегеріна були асоційовані з більш великим розміром інфаркту [15]. За висновком авторів, ймовірність розвитку великих інфарктів міокарда на тлі високих рівнів остеопротегеріну зростала приблизно в 7 разів у порівнянні з особами, які мають рівень остеопротегеріна нижче медіани в 1,4 нг/мл.

Це дозволило припустити, що вікові концентрації ОПГ віддзеркалюють недостатність компенсаторних механізмів в імунній системі, що сприяють не тільки розвитку патологічних змін в кістково-суглобовому апараті, а й кальцинозу артерій та розвитку атеросклерозу та серцевої недостатності. Кальцифікація судин, остеоартроз, остеопороз часто є супутніми один одному та мають спільні фактори ризику (похилий вік, запальні захворювання, прийом глюкокортикоїдів, хронічна ниркова недостатність, дефіцит естрогенів, цукровий діабет).

Однак, не зважаючи на велику кількість досліджень, роль ОПГ в розвитку діабетичних ускладнень, зокрема артропатій досліджена недостатньо.

Мета дослідження. Дослідити роль остеопротегеріну (розчинного рецептора до фактора некрозу пухлин (ФНП) – альфа) як фактора розвитку та прогресування діабетасоційованого остеоартриту та встановити його взаємозв'язок з основними метаболічними показниками у хворих на ЦД.

2. Матеріали і методи

Дослідження проводилося на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» в рамках НДР «Розробити алгоритм діагностики судинних уражень у хворих з підвищеною масою тіла та ожирінням на тлі порушення вуглеводного обміну» 2017–2019 рр. Протягом дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (від 04.04.1997), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–

2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Усі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду про участь у дослідженні. Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 8 від 14.04.2016).

У дослідженні прийняло участь 89 пацієнтів (40 чоловіків та 49 жінок). Хворі були розподілені на групи в залежності від типу ЦД та наявності артропатії. З них з ЦД 1 типу було 40 пацієнтів (17 чоловіків та 23 жінки), з ЦД 2 типу – 49 пацієнтів (23 чоловіка та 26 жінок). Таким чином групи пацієнтів не відрізнялись за статтю ($p > 0,05$).

В табл. 1 представлені характеристики вибірки за віком, тривалістю перебігу ЦД та ІМТ. Середнє значення віку пацієнтів та їх ІМТ у групі пацієнтів з ЦД 1 типу значимо нижче, ніж у групі пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Тривалість ЦД вища у групі пацієнтів з ЦД 1 типу ($p < 0,01$). Відмінностей вивчених показників за статтю не виявлено ($p > 0,05$).

З 89 пацієнтів артропатія була наявна у 62 (69,7 %), відсутня – у 27 (30,3 %).

Наявність і ступінь вираженості діабетичної ОА оцінювали за методикою А. Rosenbloom. Ступінь діабетичної нефропатії оцінювався за класифікацією С. F. Mogenson (1992), ретинопатії – за класифікацією E. Kohner, M. Porta.

Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Нормальними значеннями вважали від 3,3 до 5,5 ммоль/л. Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених пацієнтів оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), який визначали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою. Компенсацію ЦД рестрували при рівні HbA_{1c} до 7 %. У комплекс досліджень також входили традиційні клінічні тести (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, сечі, визначення добової протеїнурії, К, Са загальний та іонізований, глікемічний профіль). Функція нирок оцінювалась за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД EPI. С-пептид визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ELISA).

Вміст ОПГ у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за допомогою набору реагентів фірми «Diaclone» (Франція) та планшетного імуноферментного аналізатора Stat fax 3200 (США).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою методів варіаційної статистики стандартного пакета для статистичних підрахунків Statistica 5.0 Microsoft Office Excel 2003. У роботі наведені статистичні показники середніх величин (що позначаються як М), а також середнє квадратичне відхилення (SD), стандартна помилка середньої величини (m). Для порівняння середніх абсолютних величин у різних досліджуваних групах застосовувався t-критерій Стьюдента. Різниця в отриманих результатах вважалась статистично достовірною при величині показника $p \leq 0,05$. Для аналізу даних також були використані кореляційний (Спірмена), дисперсійний однофакторний, множинний регресійний аналіз.

3. Результати

У групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявлена у 28 із 40 (70,0±7,3 %) хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у 34 із 49 (69,4±6,6 %) хворих. За статтю та типом цукрового діабету частки пацієнтів з наявністю/відсутністю артропатії статистично не відрізняються ($p > 0,05$).

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу HbA_{1c}, рівень глюкози натще та після їжі, креатиніну, калію достовірно нижчі, ніж у групі пацієнтів з ЦД 1 типу (табл. 2). Рівень С-пептиду вищий у групі пацієнтів з ЦД 2 типу. За іншими лабораторними показниками статистичних відмінностей не виявлено.

Проведення двофакторного дисперсійного аналізу показало статистичні відмінності за показником «С-пептид» та фактором «ЦД». Проведення детального t-test за методом Уелша дозволило виявити, що ці відмінності є дійсними тільки для групи пацієнтів з ЦД 2 типу. У чоловіків з ЦД 2 типу середній рівень С-пептиду достовірно нижчий, ніж у жінок ($p = 0,02$), з відповідними рівнями 3,3±0,6 та 5,8±0,9 нг/мл.

Встановимо, чи залежить ризик розвитку артропатії від рівня остеопротегеріну за допомогою логіт-регресійного аналізу окремо для пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу (рис. 1, 2). При розрахунку моделей був використаний квазі-ньютонівський метод аналізу.

Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії підвищуються при підвищенні рівня остеопротегеріну в 1,45 разів (відношення шансів (ВШ)=1,45; ДІ 1,07–1,96). Модель достовірна ($p < 0,001$). Чутливість моделі складає 83,3 %, специфічність – 85,7 %.

Таблиця 1

Характеристика вибірки, М±m

Показники	Хворі на ЦД n=89	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип		
		Загалом, n=40	Чоловіки, n=17	Жінки, n=23	Загалом, n=49	Чоловіки, n=23	Жінки, n=26
Вік, роки	51,39±1,69	38,63±2,03*	37,71±2,34	39,3±3,12	61,73±1,33	60,35±2,14	62,96±1,63
Тривалість ЦД, роки	14,84±1,13	18,25±1,96*	19,47±2,80	17,35±2,75	12,06±1,14	11,83±1,77	12,27±1,51
ІМТ, кг/м ²	28,6±0,65	23,66±0,44*	23,01±0,68	24,13±0,57	32,64±0,71	31,43±0,86	33,7±1,07

Примітка: * – різниця вважається вірогідною при порівнянні показника в групі ЦД 1 і 2 типу, $p < 0,01$

Таблиця 2

Порівняння середніх значень клініко-лабораторних показників у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу (t-test), M±m

Показники	ЦД 1 тип	ЦД 2 тип	p
НвА1с, %	8,6±0,3	7,6±0,1	0,002
Глюкоза натше, ммоль/л	8,5±0,4	7,5±0,2	0,016
Глюкоза після їжі, ммоль/л	10,3±0,4	8,9±0,3	0,012
Холестерин, ммоль/л	5,4±0,2	5,9±0,2	0,125
Креатинін, мкмоль/л	119,2±12,6	88,4±2,7	0,021
ШКФ, мл/хв	71,8±4,7	75,3±3,0	0,527
Білок в сечі, г/л	0,1±0,1	0,1±0,03	0,389
Ca ²⁺ іон, ммоль/л	1,2±0,01	1,2±0,03	0,510
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,3±0,02	2,3±0,04	0,371
K⁺, ммоль/л	4,6±0,1	4,4±0,1	0,021
Загальний білок, г/л	70,8±0,8	71,3±0,7	0,558
Остеопротегерін, пк/мл	19,3±1,9	18,5±2,1	0,782
С-пептид, нг/мл	2,2±0,5	4,6±0,6	0,002

Отримана модель для групи пацієнтів з ЦД 2 типу також свідчить про ризик розвитку артропатії при більш високих рівнях остеопротегерину (рис. 2) в 1,49 разів (ВШ=1,49; ДІ 1,16–1,91). Модель достовірна (p<0,001). Чутливість моделі складає 84,6 %, специфічність – 96,7 %.

Більш детальний аналіз виявленого взаємозв'язку проводили за допомогою дисперсійного аналізу та t-тесту.

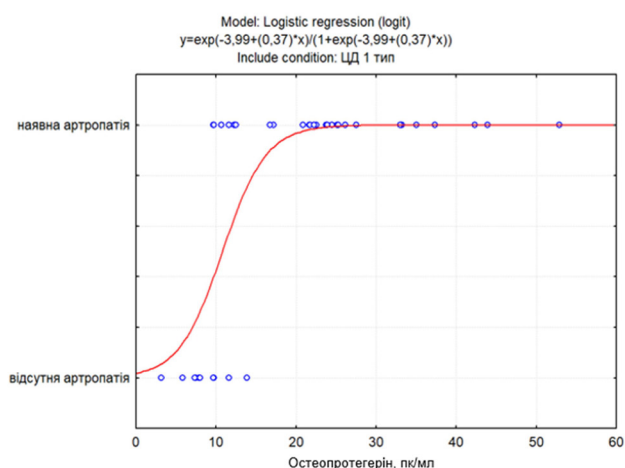


Рис. 1. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеопротегерину при цукровому діабеті 1 типу

Встановлено достовірні (p<0,001) відмінності середнього рівня остеопротегерину в залежності від стадії артропатії (рис. 3).

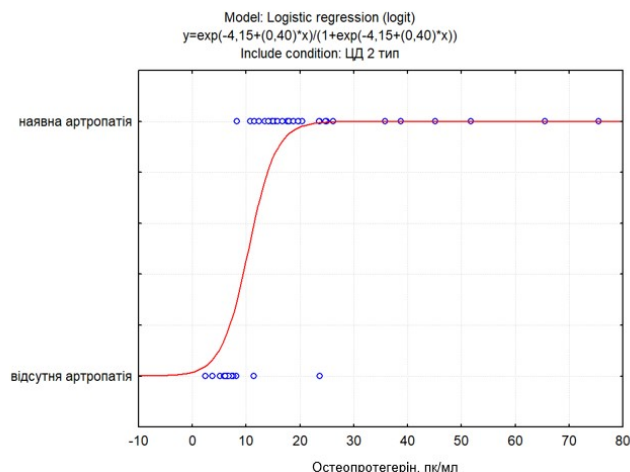


Рис. 2. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеопротегерину при цукровому діабеті 2 типу

Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу достовірні відмінності виявлені для груп відсутня/наявна артропатія (p<0,001) з відповідними рівнями 8,7±2,7 та 23,9±2,2 пк/мл. При наявності артропатії встановлено відмінності між середніми рівнями показника при артропатіях 1-ї та 2-ї стадії (p<0,001), 2-ї та 3-ї стадії (p=0,002). Між групами з відсутністю та 1 стадією артропатії достовірних відмінностей не виявлено (p=0,07).

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу показано, що середнє значення остеопротегерину вище у пацієнтів з артропатіями, ніж без них (p<0,001) з відповідними рівнями 24,4±2,9 та 7,7±2,6 пк/мл. Встановлено зростання рівня остеопротегерину з підвищенням стадії артропатії (p<0,001). У пацієнтів з наявністю та відсутністю артропатії та ЦД 2 типу середні значення показника «остеопротегерін» складають відповідно 14,3±1,4 та 6,4±0,3 (p<0,001). Більш детальний аналіз показав статистично достовірні відмінності середніх значень остеопротегерину при відсутності та 1-й стадії артропатії (p=0,002), при 1-й та 2-й стадіях артропатії (p=0,038), а також при 2-й та 3-й (p=0,046).

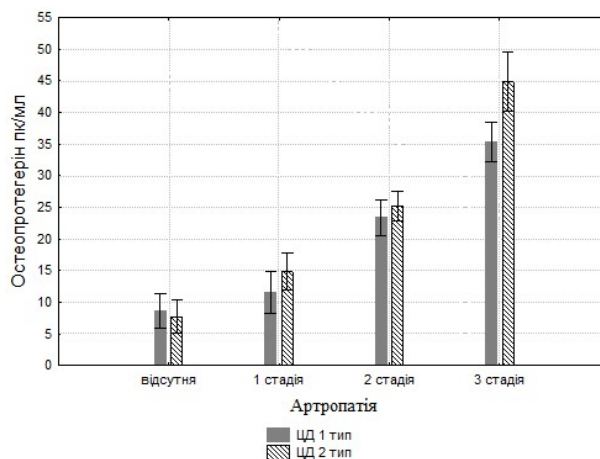


Рис. 3. Розподіл середнього рівня остеопротегерину за типом цукрового діабету та стадією артропатії, пк/мл

Вивчення розподілу пацієнтів за градаціями показника остеопротегерін та наявністю/відсутністю артропатії дозволило визначити відмінності між групами як у пацієнтів з ЦД 1 типу ($p < 0,001$), так і у пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,05$) (табл. 3).

Так, серед пацієнтів з ЦД 1 типу рівень остеопротегерину підвищений у всіх пацієнтів з наявною артропатією, поряд з цим у групі з нормальним рівнем цього показника артропатія наявна тільки у $42,9 \pm 10,8$ % пацієнтів ($p < 0,001$).

Серед пацієнтів з ЦД 2 типу при нормальному рівні остеопротегерину частка пацієнтів з артропатією становить $60,0 \pm 8,3$ %, при підвищеному – $92,9 \pm 6,9$ % ($p < 0,01$).

Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу при підвищеному рівні остеопротегерину в 2,33 рази вищий, ніж при нормальному рівні ($BP = 2,33$; ДІ 1,42–3,82; $p < 0,001$).

Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу при підвищеному рівні остеопротегерину в 1,6 разів вищий, ніж при нормальному рівні ($BP = 1,55$; ДІ 1,14–2,10; $p < 0,01$).

Таблиця 3

Розподіл групи дослідження за типом ЦД, наявністю/відсутністю артропатії та рівнем показника «остеопротегерін», $M \pm m$

Тип ЦД	Рівень остеопротегерину	Артропатія	
		Відсутня	Наявна
ЦД 1 тип, n=40	Нормальний рівень	n=12 $57,1 \pm 10,8$ %	n=9 $42,9 \pm 10,8$ %
	Підвищений рівень	n=0	n=19 100 %
	Загалом	n=12 $30,0 \pm 7,2$ %	n=28 $70,0 \pm 7,2$ %
ЦД 2 тип, n=49	Нормальний рівень	n=14 $40,0 \pm 8,3$ %	n=21 $60,0 \pm 8,3$ %
	Підвищений рівень	n=1 $7,1 \pm 6,9$ %	n=13 $92,9 \pm 6,9$ %
	Загалом	n=15 $30,6 \pm 6,6$ %	n=34 $69,4 \pm 6,6$ %

Встановлено кореляційний зв'язок між градаціями показника «остеопротегерін» та стадіями артропатії як у пацієнтів з ЦД 1 типу ($p < 0,001$), так і у пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,001$).

Проведення логіт-регресійного аналізу з показником «артропатія» у якості дихотомічної залежної варіанти та рівня С-пептиду у якості безперервної незалежної варіанти у пацієнтів з ЦД не дозволило побудувати достовірну модель ($p > 0,5$) (рис. 4). Хоча бачимо, що при наявності артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу є тенденція до зниження рівня С-пептиду.

Для групи пацієнтів з ЦД 2 типу отримана статистично достовірною моделлю ($p < 0,01$),

яка демонструє, що у пацієнтів зі зниженим рівнем С-пептиду шанси виявлення артропатії вищі на 24,7 %, ніж у пацієнтів з підвищеним рівнем цього показника (рис. 5) ($ВШ = 0,75$; ДІ 0,60–0,94). Чутливість моделі складає 33,3 %, специфічність – 90,3 %.

За допомогою регресійного аналізу було проведено дослідження залежності рівня показників остеопротегерину та С-пептиду від рівня та наявності таких факторів як вік; стать; ІМТ; тип ЦД; тривалість перебігу ЦД; ураження нирок; артропатія НвАІс, %; Ca^{2+} ; K^+ .

Проведений розрахунок β -коефіцієнтів для підготовчої моделі з показником «остеопротегерін» у якості незалежної змінної. Показано, що підвищення рівня остеопротегерину не залежить від типу ЦД та віку, більш характерне для пацієнтів чоловічої статі з тривалішим перебігом ЦД. У цих пацієнтів не виявлено ураження нирок, але наявна артропатія у якості ускладнення основного захворювання на тлі підвищення показника НвАІс.

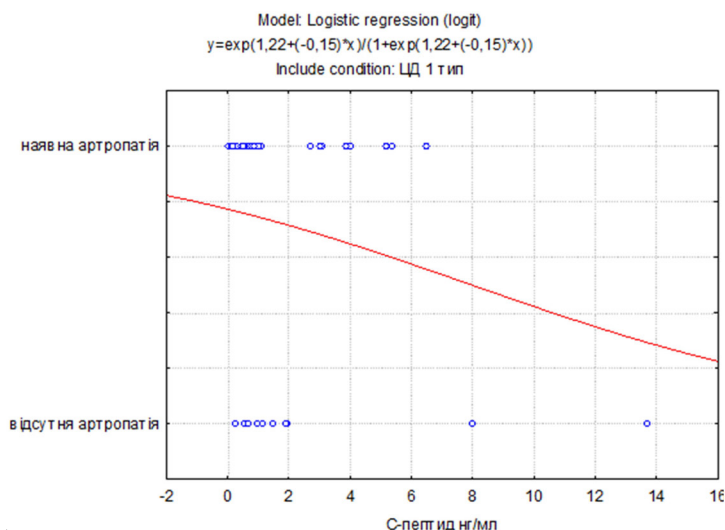


Рис. 4. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії у залежності від рівня С-пептиду при цукровому діабеті 1 типу

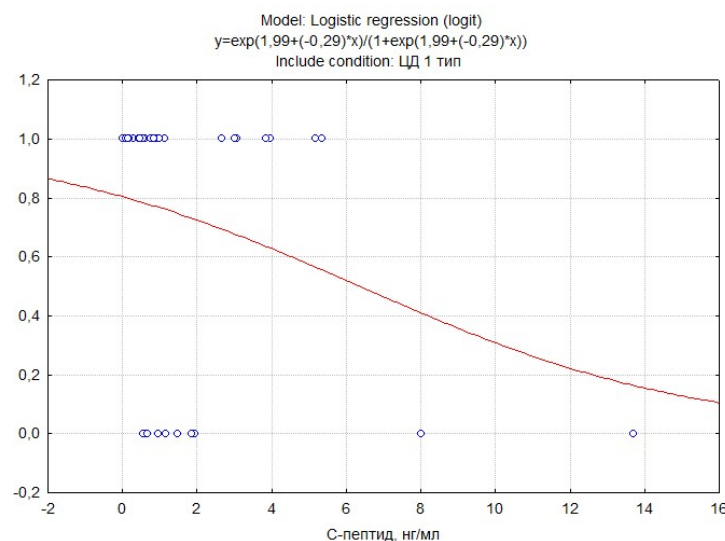


Рис. 5. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії у залежності від рівня С-пептиду при цукровому діабеті 2 типу

Модель достовірна ($p < 0,001$) та пояснює 62,3 % дисперсії показника «остеопротегерін». Залишки мають нормальний розподіл. Характеристики моделі та остаточні коефіцієнти представлені у табл. 6.

Таблиця 6

Характеристики остаточної регресійної моделі з показником «остеопротегерін» у якості незалежної змінної

Показники	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t	p-level
Вільний член			0,647	4,037	0,160	0,873
Артропатія	0,599	0,076	10,716	1,361	7,871	0,001
Тривалість ЦД	0,368	0,078	0,288	0,061	4,728	0,001
Ураження нирок	-0,213	0,076	-3,640	1,302	-2,795	0,007
Стать	-0,190	0,075	-3,259	1,277	-2,552	0,013
НвА1с, %	0,156	0,075	0,964	0,463	2,083	0,041
N=80, F=16,9, $p < 0,001$, стандартна похибка оцінки моделі 5,5, $R^2=0,622$						

У групі пацієнтів з ЦД 1 типу встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили показника «Остеопротегерін» з показниками «вік» ($r=0,46$; $p=0,039$) та «тривалість ЦД» ($r=0,38$; $p=0,009$).

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу також встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили показника «тривалість ЦД» з показниками «Остеопротегерін» ($r=0,39$; $p=0,005$) та обернений слабкий зв'язок з показником «С-пептид» ($r=-0,29$; $p=0,045$). Окрім цього, виявлено обернений слабкий зв'язок показників «Остеопротегерін» та «С-пептид» ($r=-0,29$; $p=0,043$), що обумовлений впливом змінної «тривалість ЦД». При фіксації цієї змінної коефіцієнт часткової кореляції між змінними «Остеопротегерін» та «С-пептид» статистично не значущий ($r=-0,20$; $p=0,170$). Тобто, попередній зв'язок обумовлений впливом змінних «вік» та «тривалість ЦД».

У пацієнтів з ЦД 1 типу та відсутньою артропатією визначено прямий кореляційний зв'язок середньої сили змінних «С-пептид» та «ІМТ» ($r=0,60$; $p < 0,017$).

Змінна «тривалість ЦД» корелює з показником «остеопротегерін», у пацієнтів з ЦД 2 типу при наявності артропатії відмічається середньої сили кореляційний зв'язок тривалість ЦД–остеопротегерін ($r=0,39$; $p < 0,019$).

4. Обговорення результатів дослідження

Згідно отриманих нами даних видно, що діабетичні остеоартропатії виявляються з високою частотою як при ЦД 1 так і при ЦД 2 типу. При ЦД 2 типу артропатія виявлена в віковій групі в середньому $61,7 \pm 2,0$ років, що збігається з даними літератури і асоціюється з віковими змінами гормонального статусу [2, 12].

В той же час звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів з ЦД 1 типу діабетична артропатія розвивається значно раніше, в період активної пра-

цездатності, що може стати причиною зниження якості життя хворих та врешті призвести до ранньої непрацездатності.

Розвиток артропатій у пацієнтів при обох типах ЦД розвивається на тлі тривалого перебігу та незадовільної компенсації ЦД. Адже відомо, що при ЦД закладаються біохімічні передумови формування клінічної картини ураження суглобів [15, 17]. Єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів при виключно анаеробному характері метаболізму є глюкоза, вміст якої у хондроцитах значно нижчий, ніж в синовіальній рідині і плазмі. Доставка глюкози в хондроцити здійснюється білками-транспортерами GLUT1 і GLUT3 без участі інсуліну. Недостатнє надходження глюкози до хондроцитів, в тому числі при ЦД, призводить до зниження інтенсивності синтетичних процесів та первинної дегенерації хрящової тканини. В той же час хронічна гіперглікемія призводить до підвищення концентрації глюкози в синовіальній рідині, зв'язках і капсулі суглоба, що обумовлює прояви остеоартрозу через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікозилювання білків [3]. Формування кінцевих продуктів глікозилювання (AGEs), у свою чергу, стимулює хондроцити і синовіоцити виробляти про-дегенеративні (деструктивні) і прозапальні медіатори і змінювати якість субхондральної кісткової тканини. Нейротоксичність гіперглікемії призводить до нервово-м'язової недостатності, що також обтяжує ураження суглобів, призводячи до дестабілізації суглоба та погіршення дегенеративно-дистрофічних змін у ньому.

В роботах деяких авторів обговорюється, що вогнищеві ерозії кістки в запалених суглобах є відмінною рисою імуноопосередкованого артриту і були віднесені до надмірної активності остеокластів, опосередкованих головним чином рецептором RANKL та ОПГ [4, 6]. Так, наші дані демонструють, що у пацієнтів як з ЦД 1 так і з ЦД 2 типу артропатія протікала на тлі підвищення рівня ОПГ в сироватці крові, причому у пацієнтів з ЦД 2 типу при більш високих його рівнях. Крім того, відмічено зростання рівня ОПГ із підвищенням стадії ОА, тобто асоціюється із прогресуванням розвитку артропатії. Можливо, остеопротегерін відіграє захисну роль, запобігаючи розвитку остеоартриту, а його рівні підвищуються компенсаторно у відповідь на розвиток неспецифічного запалення індукованого метаболічними змінами при остеоартрозі. Відповідно до цієї точки зору, підвищені концентрації остеопротегеріна не впливають безпосередньо на розвиток ураження суглобів. Це підтверджують і дані літератури, де обговорюється, що в фізіологічних умовах ОПГ забезпечує протективну роль у відношенні резорбції кісткової тканини та активації остеокластів, являючи собою розчинний рецептор – пастку для RANKL [12, 14]. Останніми роками виявлені рецептори до ОПГ також і в інших тканинах організму, зокрема RANKL-

RANK-ОПГ сигналізація приймає участь в розвитку ефекторних механізмів вродженого та адаптивного імунітету, тобто підвищення вказаних цитокінів, зокрема ОПГ може спостерігатись на тлі активації імунної відповіді і бути одним із механізмів в патогенезі діабетичних ОА, що потребує подальших досліджень.

Встановлено також, що підвищення рівня ОПГ мало прямий зв'язок з рівнем креатиніну та обернений з ШКФ, тобто розвиток та прогресування ОА протікає на фоні паралельного прогресування інших судинних ускладнень цукрового діабету, зокрема діабетичної нефропатії. Важливо відмітити, що на сьогоднішній день багатьма дослідниками виявлений зв'язок між порушенням метаболізму кісткової тканини та медіакальцинозом артерій, що зустрічається у хворих на ЦД значно частіше, ніж в загальній популяції. Крім того, ОПГ експресується також в атеросклеротичних бляшках [10, 11]. Механізм, за допомогою якого зміна швидкості кровотоку впливає на індукцію патологічних процесів в кісткових клітинах ще досі остаточно не з'ясований, проте система ОПГ/RANKL грає важливу роль в процесах як кальцифікації артерій, так і розвитку локальної остеопенії.

Підвищення рівня ОПГ мало обернений кореляційний зв'язок із рівнем С-пептиду, що можна пояснити виснаженням інсулярного апарату та тлі тривалого перебігу ЦД. Крім того, встановлено, що у хворих з більш високим показником С-пептиду частота розвитку артропатії зменшується, проте частіше зустрічається діабетична нефропатія, відзначається позитивна кореляція з ІМТ. Виявлені зміни більш характерні для пацієнтів з ЦД 2 типу жіночої статі.

Все це підкреслює актуальність вивчення ОПГ і його ролі в розвитку артропатії та інших ускладнень ЦД, які носять комплексний та прогресуючий характер та потребує подальших досліджень. Адже розширення уявлень щодо патогенезу таких важких взаємообтяжуючих асоційованих патологічних станів необхідне для розробки схем раціональної терапії хворих, які страждають від поєднаної патології.

Обмеження дослідження. У дослідження було включено невелику когорту хворих на ЦД (89 хворих) для визначення ролі остеопротегеріну в роз-

витку діабетасоційованої артропатії, у подальшому потрібно проведення досліджень на більш численній когорті хворих.

Перспективи подальшого дослідження. Розробка алгоритмів ранньої діагностики діабетасоційованої артропатії важлива для розробки методів своєчасної профілактики та патогенетичного лікування даного ускладнення ЦД з метою підвищення якості життя хворих і попередження їх ранньої інвалідації.

5. Висновки

Виявлена висока частота розвитку діабетасоційованої артропатії у хворих на ЦД як 1 ($70,0 \pm 7,3$ %), так і 2 типу ($69,4 \pm 6,6$ %). При цьому у хворих на ЦД 1 типу ураження суглобів розвивається в більш молодому віці.

У хворих на ЦД з артропатією встановлено підвищення рівня ОПГ, який є одним із ключових учасників процесів місцевої та системної регуляції балансу між анаболічними і катаболічними процесами в суглобі і, таким чином, визначає ризик руйнівного процесу. Показано, що підвищення рівня остеопротегеріну не залежить від типу ЦД, проте має прямий кореляційний зв'язок з показниками «вік» ($r=0,46$; $p=0,039$) та «тривалість цукрового діабету» ($r=0,38$; $p=0,009$), а також більш характерне для пацієнтів чоловічої статі з тривалішим анамнезом ЦД. У цих пацієнтів не виявлено ураження нирок, але наявна артропатія у якості ускладнення основного захворювання на тлі підвищення показника НВАІс.

У хворих на ЦД, як 1 так і 2 типу, із збільшенням рівня остеопротегеріну підвищується ризик виникнення артропатій. Для хворих на ЦД 1 типу вірогідність шансів розвитку артропатії збільшуються при підвищенні рівня остеопротегеріну в 1,45 разів, а для пацієнтів з ЦД 2 типу в 1,49 разів. На важливе значення ОПГ як маркера артропатії вказує зростання рівня остеопротегеріну з підвищенням стадії артропатії у хворих на ЦД 1 та 2 типів ($p<0,001$).

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271–281. doi: <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
2. Louati, K., Vidal, C., Berenbaum, F., Sellam, J. (2015). Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*, 1 (1), e000077–e000077. doi: <http://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000077>
3. King, K. B., & Rosenthal, A. K. (2015). The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(6), 841–850. doi: [10.1016/j.joca.2015.03.031](http://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.031)
4. Magnusson, K., Hagen, K. B., Østerås, N., Nordsletten, L., Natvig, B., Haugen, I. K. (2015). Diabetes Is Associated With Increased Hand Pain in Erosive Hand Osteoarthritis: Data From a Population-Based Study. *Arthritis Care & Research*, 67 (2), 187–195. doi: <http://doi.org/10.1002/acr.22460>
5. Pantsulaia, I., Kalichman, L., Kobylansky, E. (2010). Association between radiographic hand osteoarthritis and RANKL, OPG and inflammatory markers. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18 (11), 1448–1453. doi: <http://doi.org/10.1016/j.joca.2010.06.009>
6. Tat, S. K., Pelletier, J.-P., Velasco, C. R., Padrines, M., Martel-Pelletier, J. (2009). New Perspective in Osteoarthritis: The OPG and RANKL System as a Potential Therapeutic Target? *The Keio Journal of Medicine*, 58 (1), 29–40. doi: <http://doi.org/10.2302/kjm.58.29>

7. Bolon, B., Grisanti, M., Villaseñor, K., Morony, S., Feige, U., Simonet, W. S. (2015). Generalized Degenerative Joint Disease in Osteoprotegerin (Opg) Null Mutant Mice. *Veterinary Pathology*, 52 (5), 873–882. doi: <http://doi.org/10.1177/0300985815586221>
8. Ma, Y., Yan, L., Xu, H., Tao, Y., Chen, S., Zhu, J., Xie, L. (2017). Involvement of miR-145 in osteoarthritis pathogenesis via inducing OPG expression in osteoclasts. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 10 (2), 3225–3230.
9. Boyce, B. F., Xing, L. (2007). Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Research & Therapy*, 9 (1), 1. doi: <http://doi.org/10.1186/ar2165>
10. Yoshimura, N., Muraki, S., Oka, H., Tanaka, S., Kawaguchi, H., Nakamura, K., Akune, T. (2012). Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20 (11), 1217–1226. doi: <http://doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.006>
11. Van Campenhout, A., Gollidge, J. (2009). Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 204 (2), 321–329. doi: <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.033>
12. Del Fattore, A., Teti, A. (2012). The Tight Relationship Between Osteoclasts and the Immune System. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*, 11 (3), 181–187. doi: <http://doi.org/10.2174/187152812800392733>
13. Schoppet, M., Sattler, A. M., Schaefer, J. R., Herzum, M., Maisch, B., Hofbauer, L. C. (2003). Increased Osteoprotegerin Serum Levels in Men with Coronary Artery Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 (3), 1024–1028. doi: <http://doi.org/10.1210/jc.2002-020775>
14. Crisafulli, A., Romeo, A., Floccari, F., Aloisi, E., Atteritano, M., Cincotta, M. et. al. (2005). Osteoprotegerin and Bone Mineral Density in Hemodiafiltration Patients. *Renal Failure*, 27 (5), 531–539. doi: <http://doi.org/10.1080/08860220500198698>
15. Andersen, G. O., Knudsen, E. C., Aukrust, P., Yndestad, A., Oie, E., Muller, C. et. al. (2011). Elevated serum osteoprotegerin levels measured early after acute ST-elevation myocardial infarction predict final infarct size. *Heart*, 97 (6), 460–465. doi: <http://doi.org/10.1136/hrt.2010.206714>
16. Berenbaum, F. (2011). Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70 (8), 1354–1356. doi: <http://doi.org/10.1136/ard.2010.146399>
17. Majjad, A., Errahali, Y., Toufik, H., H Djossou, J., Ghassem, M. A., Kasouati, J., Maghraoui, A. E. (2018). Musculoskeletal Disorders in Patients with Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Rheumatology*, 2018, 1–6. doi: <http://doi.org/10.1155/2018/3839872>
18. Поворознюк, В. В. (2014). Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). Т. 4. Київ, 672.

Received date 20.01.2020

Accepted date 14.02.2020

Published date 29.05.2020

Орленко Валерія Леонідівна, кандидат медичних наук, завідувач відділу, Науково-консультативний відділ амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: orleva@ukr.net

Іваськіва Катерина Юрївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, Науково-консультативний відділ амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: k_iva@ukr.net