

УДК 616.379-616.72-003.8-092-08

DOI: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166096

Орленко В.Л.¹, Тронько М.Д.¹, Єлізарова О.Т.²¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ», м. Київ, Україна² ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ, Україна

Рівень інсуліну та лептину у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу з діабетасоційованим остеоартритом

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(2):80-87. doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166096

Резюме. Актуальність. Ураження суглобів у хворих на цукровий діабет належить до поширених ускладнень і пов'язане з виникненням дегенеративно-дистрофічних змін у навколосуглобових структурах. **Метою** нашої роботи було вивчити рівень гормонів інсуліну і лептину в пацієнтів із діабетичним остеоартритом і дослідити їх можливий вплив на розвиток цього ускладнення. **Матеріали та методи.** Обстежені 77 пацієнтів, які були розподілені на групи за типом цукрового діабету, наявністю та ступенем тяжкості діабетичної артропатії. Вміст інсуліну і лептину в сироватці крові визначали імуноферментним методом. **Результати.** Серед обстежених пацієнтів діабетична артропатія діагностована більше ніж у 70 % осіб. У пацієнтів із діабетичною артропатією вірогідно підвищені рівні інсуліну (при цукровому діабеті 1-го типу — на 38,5 %, при цукровому діабеті 2-го типу — на 55,6 %) і лептину (при цукровому діабеті 1-го типу — на 43,8 %, при цукровому діабеті 2-го типу — на 53,7 %). Спостерігається прямий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості ураження суглобів і рівнем інсуліну і лептину. Ступінь тяжкості артропатії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу прямо корелює з показниками інсулінорезистентності. **Висновки.** Шанси на виявлення артропатії при цукровому діабеті 1-го типу при підвищенні рівня інсуліну збільшуються в 3,8 раза, при підвищенні лептину — в 1,3 раза, у хворих на цукровий діабет 2-го типу — у 2,6 і у 1,2 раза відповідно. Для даної вибірки встановлено, що розвиток артропатії не залежить від типу цукрового діабету. У жінок із цукровим діабетом 2-го типу шанси розвитку артропатії вищі в 6,4 раза, ніж у чоловіків. Таким чином, підвищення рівня інсуліну і лептину може бути маркерами наявності і прогресування артропатії у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична артропатія; суглоби; хондроцити; інсулін; лептин

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) сьогодні залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем у зв'язку з прогресуючим ростом захворюваності й інвалідизації хворих працездатного віку. Одним із тяжких, але маловивчених ускладнень ЦД є ураження кістково-суглобової системи. Діабетичні артропатії — це запальні або дегенеративно-дистрофічні зміни структурних елементів суглобів на тлі основного захворювання, що спочатку призводять до обмеження рухливості, а згодом — до розвитку контрактур. За даними різних авторів [1, 2], ураження суглобів у хворих на ЦД виявляють досить часто, але відомі лише фрагментарні дослідження з питань розвитку, клініки та діагностики діабетичних артропатій. Особливо багато питань стосується

патогенезу цього ускладнення, адже розвиток діабетичних артропатій є складним і багатограним процесом [3]. Лише дослідження останнього часу переконливо показали вплив інсуліну та інших гормонів (лептину, остеокальцину, адипонектину, остеопротегерину та ін.) на тлі підвищення прозапальних цитокінів на порушення структури та функції суглобів у хворих на ЦД. Останнім часом термін «діабетасоційований остеоартрит» все частіше можна зустріти в науковій літературі. І серед гормонів, що впливають на структуру суглоба у хворих на ЦД, виділяють інсулін та лептин.

Сучасні дослідження доводять, що лептин є плейотропним гормоном, що бере участь у таких фізіологічних процесах, як репродуктивна функція, ангиогенез, у контролі ліпідного гомеостазу, секре-

ції інсуліну в метаболізмі кістки [4]. Крім того, дані останніх років свідчать про виражений вплив лептину на хондроцити, що під його дією здатні виробляти прозапальні медіатори, пов'язані із запаленням, що може призводити до втрати структури хрящової тканини. Крім того, встановлено, що експресія лептину збільшується в остеоартритичних хондроцитах, а також у суглобах після екзогенного введення лептину [5].

Також продемонстровано, що рівні лептину були істотно підвищеними в значно ураженому хрящі при остеоартрозі (ОА) порівняно з мінімально зміненим хрящем. Лептин негативно впливав на проліферацію хондроцитів, викликав продукцію ІЛ-1 β і експресію металопротеїнази-9 і -13 білків. Експресія мРНК лептину в значно ураженому хрящі корелювала з індексом маси тіла (ІМТ), і рівень лептину був істотно вищим у синовіальній рідині, ніж у сироватці крові. Як вважають автори, отримані дані підтверджують, що лептин залучений у патогенез ОА і впливає безпосередньо на метаболізм хряща як прозапальний цитокін із подальшим катаболічним впливом на хрящ [6]. Популяційне перехресно-групове (секційне) дослідження, проведене V.V. Kraus та співавт. (2007), показало, що СРБ корелює з ІМТ й асоційований із рентгенологічними стадіями ОА колінних і кульшових суглобів [7]. Установлено, що остеобласти та хондроцити здатні синтезувати і секретувати лептин та його рецептори [8].

Було доведено, що прямий вплив лептину на хондроцити реалізується синергічно разом із інтерфероном- γ та інтерлейкіном-1 β шляхом сприяння синтезу оксиду азоту [9], який індукує широкий спектр прозапальних цитокінів, є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів [10]. Вказується, що здатність підвищувати продукцію прозапальних цитокінів лептином реалізується через активізацію NF- κ B [11]. Ці дані підтверджують думку, що лептин відіграє роль прозапального цитокіну з прямим впливом на імунізапальні реакції, і свідчать, що він може бути єдиною ланкою між ожирінням і запаленням, що пов'язане зі змінами хрящового гомеостазу. При надмірній продукції лептину сповільнюється синтез продуктів хрящового матриксу і розвивається деструкція хряща [12].

У клінічних дослідженнях показано, що вміст лептину залежав від терміну захворювання та ступеня ураження. Високі рівні лептину виявлено в хрящі й остеофітах осіб з ОА, а лише поодинокі хондроцити продукували лептин у хрящах здорових осіб. Авторі пояснюють цей феномен або різним рівнем експресії лептинових рецепторів залежно від стадії розвитку захворювання та ураження зразків хрящів, або кращим доступом до хондроцитів лептину через щілини або ураження екстрацелюлярного матриксу [13]. З іншого боку, хондроцити самі по собі можуть діяти через паракринний або аутокринний шляхи, індукуючи синтез лептину [14].

Установлено, що лептин може бути залучений у регулювання анаболічної активності хондроцитів при ОА, особливо на ранніх стадіях хвороби, що характеризується посиленням синтетичної діяльності хондроцитів [15]. Стимулюючий ефект лептину на синтез позаклітинного матриксу (колагену і протеогліканів) свідчить про безпосередній вплив лептину на формування хряща та підтверджує роль лептину в рості та розвитку скелета [16], або впливаючи через нейрональну сітку, або виділяючи невизначений остеогенний фактор, або безпосередньо стимулюючи проліферацію остеобластів, синтез колагену, мінералізацію кісток та ендохондральну осифікацію [17]. Роль лептину в патогенезі ОА підтримується гіперекспресією лептину в хрящі та його кореляцією зі ступенем руйнування хряща, синтез лептину остеофітами також пояснює високий рівень лептину в суглобах при ОА. Таким чином, лептин може мати подвійний вплив на суглоб: регулювати проліферацію хондроцитів і їх анаболічні функції і сприяти формуванню остеофітів при ОА [18].

Метою нашого дослідження було вивчити рівень лептину та інсуліну (ІРІ) у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу з артропатіями та встановити їх можливий вплив на розвиток патології суглобів у цієї категорії хворих.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 77 пацієнтів (28 чоловіків та 49 жінок). Хворі були розподілені на дві групи залежно від типу ЦД. Так, з ЦД 1-го типу було 40 осіб (17 чоловіків та 23 жінки), з ЦД 2-го типу — 37 хворих (11 чоловіків та 26 жінок). Таким чином, у групі пацієнтів із ЦД 1-го типу виявлено рівномірний розподіл за статтю ($t = 1,36$; $p > 0,1$), а у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу переважають жінки ($t = 3,8$; $p < 0,001$). Середнє значення віку пацієнтів та їх ІМТ очікувано значимо нижчі, ніж у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу ($p < 0,001$). У даній вибірці середній ІМТ вищий у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу, ніж у групі пацієнтів із ЦД 1-го типу, на 24,2 % ($t = 10,5$; $p = 0,001$). За тривалістю ЦД групи статистично не відрізнялись ($p > 0,07$). Відмінностей за вивченими показниками за статтю не виявлено ($p > 0,2$). Артропатія була діагностована в 59 (76,6 %) хворих, патологія суглобів не виявлена у 18 (23,4 % пацієнтів). Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених пацієнтів оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), який визначали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою. Компенсацію ЦД реєстрували при рівні HbA1c до 7 %. У комплекс досліджень також входили традиційні клінічні тести (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, сечі, визначення добової протеїнурії, калію, кальцію загального й іонізованого, глікемічний профіль). Функція нирок оцінювалась за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ. Наявність і ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за методикою A. Rosenbloom [19].

Вміст інсуліну та лептину в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) із використанням наборів реагентів фірми Diaclone (Франція) та планшетного імуноферментного аналізатора Stat Fax 3200 (США). Наявність інсулінорезистентності встановлювали за рівнем ІРІ понад 20 мкОд/мл. Для оцінки чутливості до інсуліну розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА-IR (Homeostatic Model Assessment — оцінка гомеостатичної моделі) = [інсулін крові натще (мкОд/мл) × глюкоза крові натще (ммоль/л)] : 22,5, що діагностували при рівні НОМА 3 і більше.

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 вірогідною при величині показника $p \leq 0,05$. Для аналізу даних також були використані кореляційний, дисперсійний однофакторний, множинний регресійний аналіз, а також дискримінантна статистика.

Результати

У групі пацієнтів із ЦД 1-го типу артропатія виявлена в 75,0 ± 6,8 % хворих, у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу — у 73,4 ± 7,3 % ($t = 0,35$; $p > 0,1$). У табл. 1 наведений розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та наявністю артропатії. При проведенні дисперсійного аналізу (використовувався класичний t-test для непов'язаних вибірок) встановлено, що в жінок із

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та наявністю артропатії ($P \pm m$)

Тип ЦД	Стать	Дані	Артропатія	
			відсутня	наявна
1-й ($\chi^2 = 0,31$; $p = 0,579$)	Чоловіки	Абс.	5	12
		%	29,4 ± 11,0	70,6 ± 11,0
	Жінки	Абс.	5	18
		%	21,7 ± 8,6	78,3 ± 8,6
	Обидві групи	Абс.	10	30
		%	25,0 ± 6,8	75,0 ± 6,8
2-й ($\chi^2 = 5,25$; $p = 0,022$)	Чоловіки	Абс.	5	6
		%	45,5 ± 15,0	54,6 ± 15,0
	Жінки	Абс.	3	23
		%	11,5 ± 6,3	88,5 ± 6,3
	Обидві групи	Абс.	8	29
		%	21,6 ± 6,8	73,4 ± 7,3
Обидві групи ($\chi^2 = 0,12$; $p = 0,726$)	Чоловіки	Абс.	10	18
		%	35,7 ± 9,1	64,3 ± 9,1
	Жінки	Абс.	8	41
		%	16,3 ± 5,3	83,7 ± 5,3
	Обидві групи	Абс.	18	59
		%	23,4 ± 4,8	76,6 ± 4,8

Таблиця 2. Порівняння середніх значень клініко-лабораторних показників у групах пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типу (t-test)

Показники	ЦД 1-го типу			ЦД 2-го типу			t	p
	X	m	σ	X	m	σ		
HbA1c, %	8,45	0,27	1,70	8,40	0,19	1,15	0,2	0,881
Глюкоза натще	9,83	0,61	3,83	8,14	0,27	1,67	2,5	0,014
Глюкоза після їжі	11,15	0,68	4,29	9,92	0,40	2,40	1,6	0,122
Холестерин	5,74	0,18	1,13	5,80	0,24	1,45	-0,2	0,829
Креатинін	0,09	0,005	0,03	0,09	0,004	0,02	-0,2	0,873
ШКФ, мл/хв	113,94	9,10	57,56	94,59	7,29	44,34	1,7	0,101
Білок у сечі	0,09	0,02	0,13	0,18	0,05	0,29	-1,9	0,063
Кальцій	2,18	0,03	0,17	2,07	0,03	0,20	2,6	0,012
Калій	4,45	0,06	0,37	4,41	0,05	0,31	0,5	0,646
Загальний білок	68,89	1,00	6,33	69,14	0,74	4,52	-0,2	0,847
Інсулін	7,87	0,42	2,39	12,57	1,24	7,56	-3,6	0,001
Лептин	28,79	3,18	20,13	35,21	3,65	22,21	-1,3	0,187

Таблиця 3. Середні рівні гормонів при розподілі пацієнтів за типом цукрового діабету та статтю (двофакторний дисперсійний аналіз)

Тип ЦД	Інсулін, мкОд/мл				Лептин, нг/мл			
	N	X	σ	m	N	X	σ	m
1-й тип:	32	7,9	2,4	0,4	40	28,8	20,1	3,2
Чоловіки	14	7,9	2,5	0,7	17	32,2	18,9	4,6
Жінки	18	7,9	2,4	0,6	23	26,2	21,0	4,4
2-й тип:	37	12,6	7,6	1,2	37	35,2	22,2	3,7
Чоловіки	11	11,9	10,1	3,0	11	22,3	21,1	6,4
Жінки	26	12,8	6,4	1,3	26	40,7	20,7	4,1
F	0,10				6,1			
p	0,75				0,02			

ЦД 2-го типу шанси розвитку артропатії вищі в 6,4 раза, ніж у чоловіків (OR = 6,39; ДІ = 1,18–34,62, p = 0,032). При ЦД 1-го типу шанси на розвиток артропатії в чоловіків та жінок виявилися рівними (OR = 1,5; ДІ = 0,36–6,32, p = 0,581).

При порівнянні середніх значень клініко-лабораторних показників у групах пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типу виявилось, що в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу рівень глюкози натще та рівень кальцію в крові вірогідно нижчі, ніж у групі пацієнтів із ЦД 1-го типу (табл. 2). Рівень інсуліну вищий у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу. За іншими лабораторними показниками статистичних відмінностей не виявлено.

Проведення двофакторного дисперсійного аналізу з факторами «ЦД» та «стать» показало статистичні відмінності лише за показником «лептин» (табл. 3).

Проведення детального t-тесту за методом Уелша дозволило виявити, що ці відмінності є дійсними тільки для групи пацієнтів із ЦД 2-го типу. У жінок із ЦД 2-го типу середній рівень лептину вірогідно вищий, ніж у чоловіків (t = 2,4; p = 0,02), із відповідними рівнями 22,3 ± 6,4 та 40,7 ± 4,1 нг/мл (рис. 1).

За допомогою логіт-регресійного аналізу окремо для пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типу була встановле-

на залежність ризику розвитку артропатії від рівня інсуліну (рис. 2, 3). У табл. 4 наведені коефіцієнти створених моделей та відношення шансів розвитку артропатії. При розрахунку моделей був використаний квазіньютонівський метод аналізу.

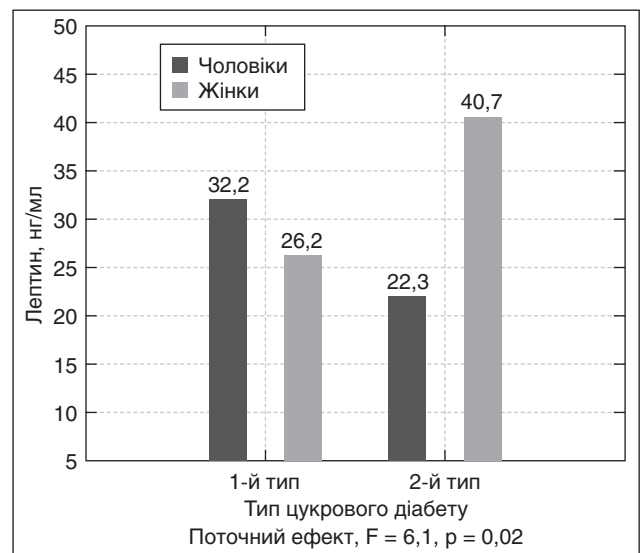


Рисунок 1. Середній рівень лептину при розподілі пацієнтів за типом цукрового діабету та статтю, нг/мл

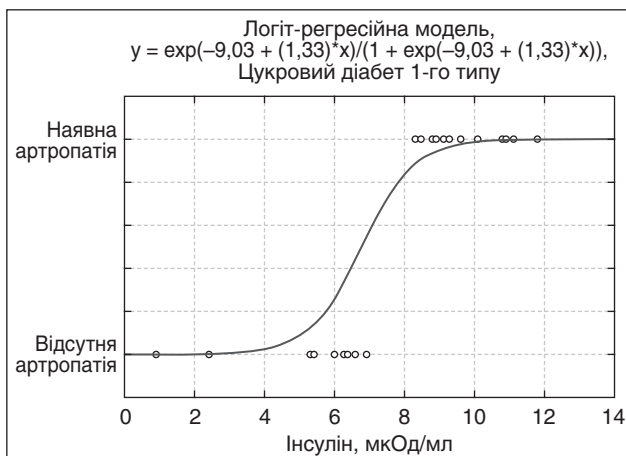


Рисунок 2. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії залежно від рівня інсуліну при цукровому діабеті 1-го типу

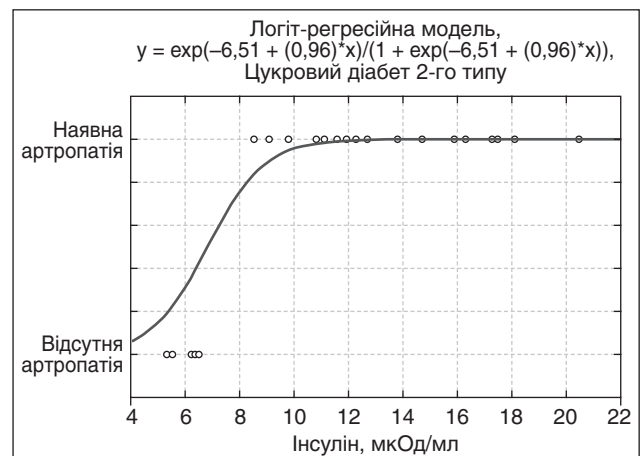


Рисунок 3. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії залежно від рівня інсуліну при цукровому діабеті 2-го типу

Для групи пацієнтів із ЦД 1-го типу шанси розвитку артропатії підвищуються при підвищенні рівня інсуліну (ВШ 3,80; ДІ 1,38–10,45). Модель вірогідна ($\chi^2 = 19,7$; $p < 0,001$). Чутливість моделі становить 80,0 %, специфічність — 86,4 %. Тобто чим більша доза введеного екзогенного інсуліну, тим вищі шанси розвитку артропатії.

Отримана модель для групи пацієнтів із ЦД 2-го типу також свідчить про ризик розвитку артропатії при більш високих рівнях інсуліну (рис. 3) у 2,6 раза (ВШ 2,62; ДІ 1,05–6,53). Модель вірогідна ($\chi^2 = 18,4$; $p < 0,001$). Чутливість моделі становить 87,5 %, специфічність — 88,9 %. Це свідчить, що у хворих на

ЦД 2-го типу зміни в суглобах виникають за умов компенсаторного підвищення інсуліну на тлі розвитку інсулінорезистентності.

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

Установлені вірогідні ($F = 2,9$; $p = 0,04$) відмінності середнього рівня інсуліну залежно від стадії артропатії та типу цукрового діабету (рис. 4).

Для групи пацієнтів із ЦД 1-го типу вірогідні відмінності виявлені тільки для груп «відсутня артропатія»/«наявна артропатія» ($t = 5,1$; $p < 0,001$) із відповідними рівнями $5,5 \pm 0,7$ та $8,9 \pm 0,3$ мкОд/мл.

Таблиця 4. Характеристики логіт-регресійних моделей, розрахованих для показників «артропатія» та «інсулін»

Показники	ЦД 1-го типу		ЦД 2-го типу	
	Вільний член	Інсулін	Вільний член	Інсулін
Оцінка	-9,03	1,33	-6,51	0,96
Стандартна похибка	3,51	0,50	3,09	0,45
t	-2,57	2,69	-2,11	2,15
p-level	0,02	0,01	0,04	0,04
Критерій Вальда	6,60	7,25	4,46	4,62
p-level	0,01	0,01	0,03	0,03
Коефіцієнт шансів (unit ch)	0,00012006	3,80	0,001481	2,62
-95% ДІ	0,00000009	1,38	0,000003	1,05
+95% ДІ	0,16	10,45	0,78	6,52

Таблиця 5. Розподіл середнього рівня інсуліну за типом цукрового діабету та стадією артропатії, мкОд/мл

Тип ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка	-95,00%	+95,00%
1-й	10	Артропатія відсутня	5,5	1,5	2,6	8,4
	6	1-ша стадія	8,7	1,9	4,9	12,5
	13	2-га стадія	9,2	1,4	6,4	12,0
	3	3-тя стадія	8,9	2,8	3,3	14,6
2-й	8	Артропатія відсутня	6,4	1,7	3,0	9,8
	4	1-ша стадія	6,4	2,7	1,0	11,7
	9	2-га стадія	11,0	2,4	6,0	15,9
	16	3-тя стадія	19,0	1,3	16,3	21,7

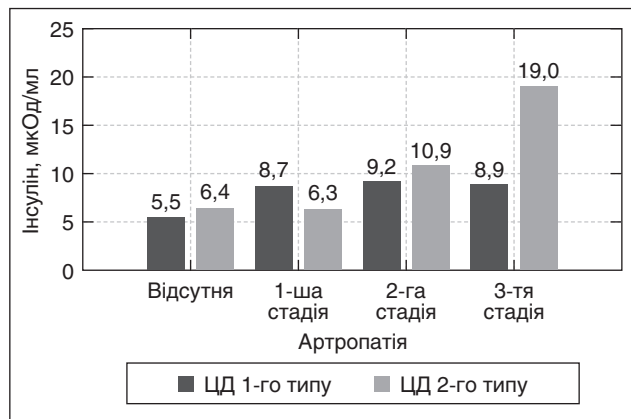


Рисунок 4. Розподіл середнього рівня інсуліну за типом цукрового діабету та стадією артропатії, мкОд/мл

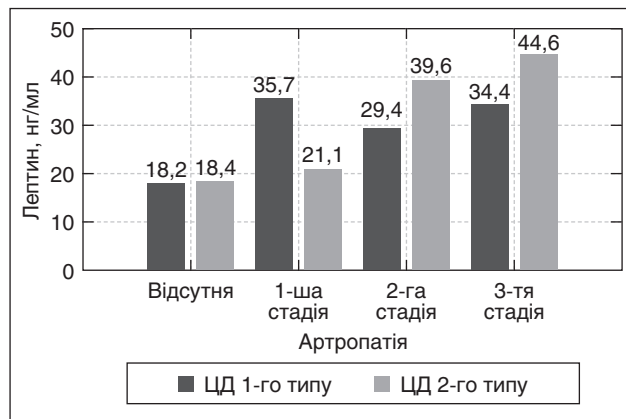


Рисунок 5. Розподіл середнього рівня лептину за типом цукрового діабету та стадією артропатії, нг/мл

За наявності артропатії відмінностей між значеннями рівня інсуліну при різних стадіях артропатії не визначено ($F = 0,14$; $p = 0,87$).

У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу визначено зростання рівня інсуліну з підвищенням стадії артропатії ($F = 9,9$; $p < 0,001$). У пацієнтів із наявністю та відсутністю артропатії та ЦД 2-го типу середні значення показника «інсулін» становлять відповідно $14,3 \pm 1,4$ та $6,4 \pm 0,3$ ($t = 5,4$; $p < 0,001$). Більш детальний аналіз показав, що статистично вірогідних відмінностей середнього рівня інсуліну за відсутності першої стадії та її наявності артропатії не визначено ($t = 0,05$; $p = 0,96$). При другій стадії артропатії середній рівень інсуліну вищий у 1,7 раза, ніж при першій ($t = 2,9$; $p = 0,015$), а при третій — в 1,6 раза вищий, ніж при другій ($t = 2,5$; $p = 0,022$).

У 70,0 % (ЦД 1-го типу) та 72,4 % (ЦД 2-го типу) хворих з артропатією виявлено наявність інсуліно-резистентності. Виявлено прямий кореляційний зв'язок інсулінорезистентності та наявності артропатії як при ЦД 1-го типу ($r = 0,46$; $p < 0,001$), так і при ЦД 2-го типу ($r = 0,68$; $p < 0,001$) (кореляція Спірмена).

Розрахунок за допомогою логіт-регресійного аналізу (рис. 4) виявив підвищення ризику розвитку артропатії при підвищенні рівня лептину в пацієнтів із ЦД 1-го типу (ВШ = 1,27; ДІ 1,03–1,57). Модель вірогідна ($\chi^2 = 16,6$; $p < 0,001$), її чутливість становить 71,4 %, а специфічність — 100,0 %. У табл. 6 наведені характеристики отриманих моделей.

Таблиця 6. Характеристики логіт-регресійних моделей, розрахованих для показників «артропатія» та «лептин»

Показники	ЦД 1-го типу		ЦД 2-го типу	
	Вільний член	Лептин	Вільний член	Лептин
Оцінка	-3,21	0,24	-2,13	0,16
Стандартна похибка	1,77	0,10	1,25	0,07
t	-1,81	2,30	-1,71	2,31
p-level	0,08	0,03	0,10	0,03
Критерій Вальда	3,29	5,30	2,93	5,32
p-level	0,07	0,02	0,09	0,02
Коефіцієнт шансів (unit ch)	0,04	1,27	0,12	1,17
-95% ДІ	0,00	1,03	0,01	1,02
+95% ДІ	1,48	1,57	1,50	1,35

Таблиця 7. Розподіл середнього рівня лептину за типом цукрового діабету та стадією артропатії, нг/мл

Тип ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка	-95,00%	+95,00%
1-й	10	Артропатія відсутня	18,17	6,28	5,65	30,69
	6	1-ша стадія	35,73	8,10	19,57	51,90
	14	2-га стадія	29,41	5,30	18,83	40,00
	10	3-тя стадія	34,36	6,28	21,84	46,88
2-й	8	Артропатія відсутня	18,44	7,02	4,44	32,44
	4	1-ша стадія	21,15	9,92	1,35	40,95
	9	2-га стадія	39,60	6,62	26,40	52,80
	16	3-тя стадія	44,65	4,96	34,75	54,55

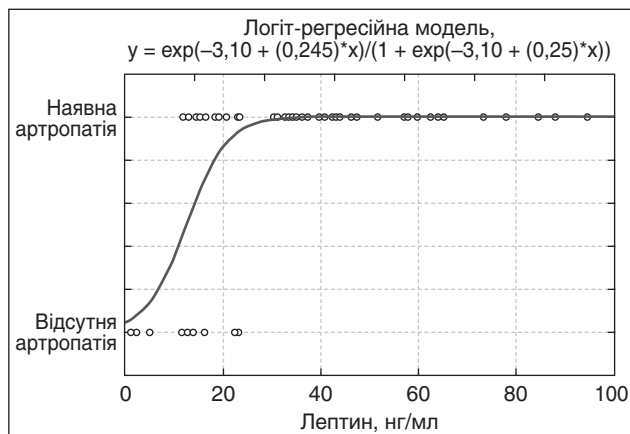


Рисунок 6. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії залежно від рівня лептину при цукровому діабеті 2-го типу

Установлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями показників «лептин» та «інсулін» у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу ($r = 0,50$; $p = 0,002$). У групі пацієнтів без артропатії коефіцієнт кореляції становить $0,70$ ($p = 0,050$), а в групі з артропатією — $0,41$ ($p = 0,029$).

Розрахунок за допомогою логіт-регресійного аналізу виявив підвищення ризику розвитку артропатії при підвищенні рівня лептину в пацієнтів із ЦД 1-го типу (ВШ $1,27$; ДІ $1,03$ – $1,57$). Модель вірогідна ($\chi^2 = 16,6$; $p < 0,001$), її чутливість становить $71,4\%$, а специфічність — $100,0\%$. У табл. 6 наведені характеристики отриманих моделей.

Висновки

1. Серед обстежених пацієнтів артропатія діагностована в $75,0 \pm 6,8\%$ хворих на ЦД 1-го типу та в $73,4 \pm 7,3\%$ хворих на ЦД 2-го типу ($t = 0,35$; $p > 0,1$). Для даної вибірки встановлено, що розвиток артропатії не залежить від типу цукрового діабету ($p > 0,1$).

2. При ЦД 1-го типу шанси на розвиток артропатії в чоловіків та жінок виявилися рівними. У жінок із ЦД 2-го типу шанси розвитку артропатії вищі в $6,4$ рази, ніж у чоловіків (ВШ $6,39$; ДІ $1,18$ – $34,62$, $p < 0,05$).

3. Шанси виявлення артропатії підвищуються при підвищенні рівня інсуліну в $3,8$ рази при ЦД 1-го типу та у $2,6$ рази при ЦД 2-го типу ($p < 0,001$). За наявності артропатії в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу рівень інсуліну вищий на $38,5\%$, ніж за її відсутності ($p < 0,001$). Відповідний показник у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу становить $55,6\%$ ($p < 0,001$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок інсулінорезистентності та наявності артропатії при ЦД 2-го типу ($r = 0,50$; $p < 0,01$).

4. Шанси виявлення артропатії підвищуються при підвищенні рівня лептину в $1,3$ рази при ЦД 1-го типу та в $1,2$ рази при ЦД 2-го типу ($p < 0,001$). У пацієнтів із ЦД 1-го типу рівень лептину за наявності артропатії вищий на $43,8\%$, ніж за її відсутності ($t = 2,4$; $p < 0,05$). Відповідний показник у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу становить $53,7\%$ ($p < 0,05$).

5. У жінок із ЦД 2-го типу середній рівень лептину вірогідно вищий в $1,8$ рази, ніж у чоловіків ($t = 2,4$; $p < 0,05$).

6. Установлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями показників «лептин» та «інсулін» у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу й артропатією ($r = 0,41$; $p < 0,01$). Установлено, що при ЦД обох типів разом із підвищенням стадії артропатії спостерігається перевищення рівня показників «інсулін» та «лептин» ($p < 0,01$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

- Majjad Y, Errahali H, Toufik JH, Djossou MA, et al. Musculoskeletal disorders in patients with Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Int J Rheum.* 2018;2018:3839872. doi: 10.1155/2018/3839872.
- Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1863-1869. doi: 10.2337/dc13-2361.
- Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1354-6. doi: 10.1136/ard.2010.146399.
- Anagnostoulis S, Karayiannakis AJ, Lambropoulou M, Efthimiadou A, Polychronidis A, Simopoulos C. Human leptin induces angiogenesis in vivo. *Cytokine.* 2008 Jun;42(3):353-7. doi: 10.1016/j.cyto.2008.03.009.
- Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism.* 2015 Jan;64(1):105-13. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.021.
- Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Aug;15(8):872-83. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.018.
- Kraus VB, Stabler TV, Luta G, Renner JB, Dragomir AD, Jordan JM. Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender, and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Aug;15(8):966-71. doi: 10.1016/j.joca.2007.02.014.
- Scully SP, Lee JW, Ghert PMA, Qi W. The role of the extracellular matrix in chondrocyte regulation. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 Oct;(391 Suppl):S72-89.
- Fan Z, Chubinskaya S, Rueger DC, Bau B, Haag J, Aigner T. Regulation of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic adult human articular chondrocytes by osteogenic protein-1. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 Jan-Feb;22(1):103-6.
- Figenschau Y, Knutsen G, Shahzeydi S, et al. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Sep 14;287(1):190-7. doi: 10.1006/bbrc.2001.5543.
- Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell.* 2002 Nov 1;111(3):305-17.
- Whitfield JF. Leptin: brains and bones. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001 Sep;10(9):1617-22. doi: 10.1517/13543784.10.9.1617.

13. Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem*. 2002 Feb;50(2):159-69. doi: 10.1177/002215540205000204.
14. Yan M, Zhang J, Yang H, Sun Ye. The role of leptin in osteoarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(14):e0257. doi: 10.1097/MD.00000000000010257.
15. Hamrick MW, Herberg S, Arounleut P, et al. The adipokine leptin increases skeletal muscle mass and significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Sep 24;400(3):379-83. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.079.
16. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015 Jun 2;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077.
17. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jun;23(6):841-50. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.031.
18. Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1863-9. doi: 10.2337/dc13-2361.
19. Rosenbloom A. Periarticular Hand Joint Limitation Syndromes in Diabetes. *Endocr Pract*. 2014 Aug;20(8):839-42. doi: 10.4158/EP14102.CO.

Отримано 12.03.2019 ■

Орленко В.Л.¹, Тронько Н.Д.¹, Елизарова Е.Т.²

¹ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМНУ», г. Киев, Украина

² ГУ «Институт общественного здоровья им. А.М. Марзеева НАМНУ», г. Киев, Украина

Уровень инсулина и лептина у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа с диабетассоциированным остеоартритом

Резюме. Актуальность. Поражение суставов у больных сахарным диабетом является распространенным осложнением и связано с возникновением дегенеративно-дистрофических изменений в околоуставных структурах. Целью нашей работы было изучить уровень гормонов инсулина и лептина у пациентов с диабетическим остеоартритом и исследовать их возможное влияние на развитие этого осложнения. **Материалы и методы.** Обследованы 77 пациентов, которые были разделены на группы по типу сахарного диабета, наличию и степени тяжести диабетической артропатии. Содержание инсулина и лептина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** Среди обследованных пациентов диабетическая артропатия диагностирована более чем у 70 % лиц. У пациентов с диабетической артропатией достоверно повышены уровни инсулина (при сахарном диабете 1-го типа — на 38,5 %, при сахарном диабете 2-го типа — на 55,6 %) и лептина (при сахарном диабете 1-го типа — на 43,8 %, при сахарном

диабете 2-го типа — на 53,7 %). Наблюдается прямая корреляционная связь между степенью тяжести поражения суставов и уровнем инсулина и лептина. Степень тяжести артропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа прямо коррелирует с показателями инсулинорезистентности. **Выводы.** Шансы на обнаружение артропатии при сахарном диабете 1-го типа при повышении уровня инсулина увеличиваются в 3,8 раза, при повышении лептина — в 1,3 раза, у больных сахарным диабетом 2-го типа — в 2,6 и в 1,2 раза соответственно. Для данной выборки установлено, что развитие артропатии не зависит от типа сахарного диабета. У женщин с сахарным диабетом 2-го типа шансы развития артропатии выше в 6,4 раза, чем у мужчин. Таким образом, повышение уровня инсулина и лептина может быть маркерами наличия и прогрессирования артропатии у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая артропатия; суставы; хондроциты; инсулин; лептин

V.L. Orlenko¹, M.D. Tronko¹, O.T. Yelzarova²

¹ State Institution "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² State Institution "O.M. Marzeiev Institute for Public Health of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Insulin and leptin levels in type 1 and type 2 diabetes patients with diabetes-associated osteoarthritis

Abstract. Background. Joint damage in patients with diabetes mellitus is a common complication and is associated with degenerative dystrophic changes in the periarticular structures. The purpose of our work was to study insulin and leptin hormone levels in patients with diabetic osteoarthritis and to investigate their possible influence on the development of this complication. **Materials and methods.** Seventy-seven patients were examined, they were divided into groups by the type of diabetes mellitus, the presence and severity of diabetic arthropathy. The content of insulin and leptin in the blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** Diabetic arthropathy was diagnosed in more than 70 % of patients. In persons with diabetic arthropathy, insulin levels were significantly elevated (for type 1 diabetes mellitus — by 38.5 %, for type 2 diabetes mellitus — by 55.6 %), as well as leptin content (for type 1 diabetes mellitus — by 43.8 %, for type 2 diabetes mel-

litis — by 53.7 %). There is a direct correlation between the severity of joint damage and the levels of insulin and leptin. The severity of arthropathy in patients with type 2 diabetes mellitus directly correlates with insulin resistance. **Conclusions.** Risk of developing arthropathy in type 1 diabetes mellitus with elevated insulin levels is increased by 3.8 times, with elevated leptin content — by 1.3 times, in patients with type 2 diabetes mellitus — by 2.6 and 1.2 times, respectively. For this sample, it was found that the development of arthropathy does not depend on the type of diabetes mellitus. In women with type 2 diabetes, the risk of developing arthropathy is 6.4-time higher than in men. Thus, an increased insulin and leptin levels can be markers of the presence and progression of arthropathy in patients with diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic arthropathy; joints; chondrocytes; insulin; leptin