

Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет

В. Л. Орленко^{*B,C,D}, М. Д. Тронько^{A,E,F}

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити рівень COMP у сироватці крові хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 і 2 типу з артропатіями та визначити взаємозв'язок із функціональними індексами, що характеризують клінічні прояви ураження суглобів у хворих на цукровий діабет.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 87 пацієнтів (35 чоловіків і 52 жінки) із ЦД. Пацієнтів поділили на групи залежно від типу ЦД і наявності артропатії. Хворих обстежили, використовуючи візуальну аналогову шкалу (ВАШ), індекс Лекена та WOMAC. Олігомерний матриксний білок хряща (COMP) визначали імуноферментним методом.

Результати. Встановили наявність діабетичної артропатії у 78 % хворих на ЦД 1 типу, а також у 80 % хворих на ЦД 2 типу. У більшості хворих (20 осіб із ЦД 1 типу і 30 із ЦД 2 типу) у патологічний процес залучені суглоби верхніх кінцівок. Підвищення функціональних індексів виявили у хворих з артропатіями при обох типах захворювання. Індекс Лекена становив $t = -5,5$, $p = 0,001$ у хворих на ЦД 1 типу, $t = -6,9$, $p = 0,001$ у хворих на ЦД 2 типу; індекс WOMAC – $t = -5,4$, $p = 0,001$ та $t = -7,8$, $p = 0,001$; ВАШ – $t = -6$, $p = 0,001$ та $t = -6,9$, $p = 0,001$ відповідно. Середні показники COMP вірогідно збільшувалися з прогресуванням стадії артропатії ($t = -3,4$, $p = 0,005$; $t = -2,4$, $p = 0,0023$; $t = -3,2$, $p = 0,006$) у хворих на ЦД 1 типу. У хворих на цукровий діабет 2 типу вірогідні зміни визначили між відсутністю артропатії та її 1 стадією ($t = -3,4$, $p = 0,001$), а також між 1 та 2 стадіями ($t = -4,1$, $p = 0,001$). Встановили пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем COMP ($r = 0,76$, $p = 0,001$). Сильної сили прямий кореляційний зв'язок визначили між наявністю артропатії та індексом Лекена ($r = 0,76$, $p = 0,001$), шкалою ВАШ ($r = 0,88$, $p = 0,001$) та WOMAC ($r = 0,88$, $p = 0,001$).

Висновки. Результати дають підстави стверджувати, що артропатія у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу характеризується підвищенням маркера деградації хряща в прямій залежності від тяжкості та кількості уражених суглобів.

Ключові слова:

цукровий діабет, діабетична артропатія, суглоби, хондроцити, інсулін.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 309-314

*E-mail: orleva@ukr.net

Clinical and biochemical markers of joint damage in patients with diabetes mellitus

V. L. Orlenko, M. D. Tronko

The aim of our work was to study the COMP level in the blood serum of patients with type 1 and type 2 diabetes with arthropathy and to determine the relationship with functional indices characterizing the clinical manifestations of joint damage in patients with diabetes mellitus.

Materials and methods. The study involved 87 patients (35 men and 52 women) with diabetes. Patients were divided into groups depending on the type of diabetes and the presence of arthropathy. Patients were examined using a visual analogue scale, Lequesne's index and WOMAC scale. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) was determined by enzyme immunoassay.

Results. The presence of diabetic arthropathy was found in 78 % of patients with type 1 diabetes and in 80 % of patients with type 2 diabetes. In the vast majority of patients (20 with type 1 diabetes and 30 with type 2 diabetes), the joints of the upper extremities were involved in the pathological process. We found an increase in functional indices in patients with arthropathy in both types of disease: Lequesne's index – $t = -5.5$, $P = 0.001$ – in patients with type 1 diabetes, $t = -6.9$, $P = 0.001$ – in patients with type 2 diabetes, WOMAC index ($t = -5.4$, $P = 0.001$), ($t = -7.8$, $P = 0.001$); visual analogue scale ($t = -6$, $P = 0.001$), ($t = -6.9$, $P = 0.001$), respectively. Average COMR values significantly increased with the arthropathy stage progression ($t = -3.4$, $P = 0.005$; $t = -2.4$, $P = 0.0023$; $t = -3.2$, $P = 0.006$) in patients with type 1 diabetes. In patients with type 2 diabetes, the significance of differences was found between the control group and patients with stage 1 ($t = -3.4$, $P = 0.001$), between stages 1 and 2 ($t = -4.1$, $P = 0.001$). A direct correlation was established between the presence of arthropathy and the COMP level ($r = 0.76$, $P = 0.001$), between the presence of arthropathy and the Lequesne's index ($r = 0.76$, $P = 0.001$), the visual analogue scale ($r = 0.88$, $P = 0.001$) and WOMAC ($R = 0.88$, $P = 0.001$).

Conclusions. The results suggest that arthropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes is characterized by an increase in the cartilage degradation marker directly related to the severity and the number of joints affected.

Key words:

diabetes mellitus, diabetic arthropathy, joints, chondrocytes, insulin.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 309-314

Клинические и биохимические маркеры поражения суставов у больных сахарным диабетом

В. Л. Орленко, Н. Д. Тронько

Цель работы – изучение уровня COMP в сыворотке крови больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа с артропатией и определение взаимосвязи с функциональными индексами, которые характеризуются клиническими проявлениями пораженных суставов у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова:

сахарный диабет, диабетическая артропатия, суставы, хондроциты, инсулин.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 309-314

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 87 пациентов (35 мужчины и 52 женщины) с СД. Пациентов поделили на группы в зависимости от типа СД и наличия артропатии. Пациентов обследовали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), индекса Лекена и WOMAK. Олигомерный матриксный белок хряща (СОМР) определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Установлено наличие диабетической артропатии у 78 % больных СД 1 типа и у 80 % больных СД 2 типа. У большинства больных (20 с СД 1 типа и 30 с СД 2 типа) в патологический процесс вовлечены суставы верхних конечностей. Повышение функциональных индексов обнаружили у больных с артропатиями при обоих типах заболевания. Индекс Лекена составлял $t = -5,5$, $p = 0,001$ у больных СД 1 типа, $t = -6,9$, $p = 0,001$ у больных СД 2 типа; индекс WOMAK – $t = -5,4$, $p = 0,001$ и $t = -7,8$, $p = 0,001$; ВАШ – $t = -6$, $p = 0,001$ и $t = -6,9$, $p = 0,001$ соответственно. Средние показатели СОМР достоверно увеличивались с прогрессированием стадии артропатии ($t = -3,4$, $p = 0,005$; $t = -2,4$, $p = 0,0023$; $t = -3,2$, $p = 0,006$) у больных СД 1 типа. У больных СД 2 типа достоверность отличий установлена между контрольной группой и пациентами с 1 стадией ($t = -3,4$, $p = 0,001$), между 1 и 2 стадиями ($t = -4,1$, $p = 0,001$). Отмечена прямая корреляционная зависимость между наличием артропатии и уровнем СОМР ($r = 0,76$, $p = 0,001$), между наличием артропатии и индексом Лекена ($r = 0,76$, $p = 0,001$), шкалой ВАШ ($r = 0,88$, $p = 0,001$) и WOMAK ($r = 0,88$, $p = 0,001$).

Выводы. Результаты дают возможность утверждать, что артропатия у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа характеризуется повышением маркера деградации хряща в прямой зависимости от тяжести и количества пораженных суставов.

Проблема коморбідності – одна з найактуальніших проблем сучасної медицини. Наявність у пацієнтів остеоартриту (ОА) та цукрового діабету (ЦД) – одних із найпоширеніших у світі неінфекційних хвороб – нині доведена багатьма проспективними дослідженнями [1–3]. Метаболічні зміни, що супроводжують ЦД, призводять до патології багатьох органів і систем, і структури суглоба не є винятком. На тлі ЦД страждають усі структури суглоба: хрящ, синовіальна оболонка, періартикулярна сполучна тканина, субхондральна кістка. Але найбільш вразливим, на думку багатьох дослідників, є саме хрящ, оскільки він не має інервації та васкуляризації, поживні речовини потрапляють до нього через синовіальну оболонку або субхондральну кістку. Основною сполучкою для забезпечення енергетичних потреб є глюкоза [4]. Хондроцити – гліколітичні клітини, що експресують переносники глюкози (GLUT), особливо GLUT-1, GLUT-3, GLUT-9; вони здатні визначити концентрацію глюкози в синовіальній рідині, що зазвичай вища, ніж у хондроцитах, та адаптувати експресію GLUT [4]. У пацієнтів з остеоартритом ця здатність втрачається, рівень глюкози підвищується, потенційно має токсичний вплив на хондроцити. Відповідно, недостатнє надходження глюкози до хондроцитів при ЦД 1 типу, як і збільшення при ЦД 2 типу, призводить до дисбалансу ремоделювання хрящової тканини з превалюванням процесів руйнації хряща. В умовах гіперглікемії підвищується кількість кінцевих продуктів глікування (AGE), розвивається окисний стрес через активацію метаболізму глюкози за поліоловим шляхом, що призводить до пошкодження навколосуглобових тканин і м'язів [5]. Отже, метаболічні процеси, які є наслідком гіперглікемії, – основні чинники, що викликають характерні для ЦД пошкодження суглобів – артропатії, що останніми роками називають «діабетасоційовані остеоартрити». Запальний процес доволі часто призводить до пошкодження тканин суглоба та розвитку вторинного артрозу надалі, що може бути результатом неспецифічного запалення, індукованого метаболічними змінами у хворих на ЦД [6].

Протягом останнього десятиріччя здійснюється активний пошук ранніх маркерів змін суглобових структур, котрі дали б змогу виявляти ознаки ураження тканин суглобів (синовіальної оболонки, хряща й субхондральної кісткової тканини) вже на початковій стадії захворювання, оцінювати ступінь ураження та прогноз,

призначати лікування відповідно тяжкості процесу, виконувати моніторинг терапії [7,8].

Нині вивчають біомаркери, які дають можливість кількісно оцінити ремоделювання суглоба та прогресування захворювання. Велике значення мають, як правило, молекули або молекулярні фрагменти, що наявні в хрящі, кістках і синовіальній оболонці. Вони можуть бути специфічними для одного типу суглобової тканини або бути спільними для всіх. У зв'язку з цим усе більшу зацікавленість до застосування у практиці викликає використання нового маркера ураження хряща – олигомерного матриксного протеїну хряща (Cartilage Oligomeric Matrix Protein – СОМР). Показано, що рівень СОМР у сироватці крові може відобразити ступінь і тяжкість дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів, і у клінічній практиці його все активніше використовують як діагностичний і прогностичний критерій ураження суглобів [9–11]. Результати досліджень також вказують на прямий кореляційний зв'язок підвищеного рівня СОМР із прогресуванням деструкції суглобового хряща, що визначена за допомогою рентгенологічних методик [12,13]. СОМР, який також називають тромбоспондином 5 (TSP 5), належить до неколагенових глікопротеїнів (кальцієзв'язувальний білок), який має велику молекулярну масу (>500 кДа); основна його кількість міститься у хрящовій тканині суглобів, значно менше – у хрящах носа та трахеї, зв'язках, меніску й синовіальній мембрані.

Інтактний СОМР зв'язує колаген I, II, IX типу і в такий спосіб створює міцну колагенову сітку хряща, забезпечуючи адекватну структуру екстрацелюлярного матриксу [14,15].

Крім того, описана також функція СОМР як переносника деяких речовин, як-от вітаміну D. Показано, що мутації в гені СОМР призводять до порушення розвитку та функціонування хряща – псевдохондроплазій із розвитком множинних епіфізарних дисплазій [16].

Отже, при запальних чи дегенеративних захворюваннях суглобів, для яких характерне пошкодження хряща, один із матриксних протеїнів, а саме СОМР у процесі руйнації хряща потрапляє спочатку в синовіальну рідину, а потім у кров, демонструючи активність дегенерації хрящових структур. Саме підвищену концентрацію СОМР визначають на ранніх етапах ураження хряща, і тільки з часом з'являються видимі зміни структур суглоба, які

спостерігають, використовуючи інструментальні методи дослідження [17, 18]. Отже, олігомерний матричний протеїн хряща є раннім і перспективним маркером ремоделювання суглобового хряща.

Мета роботи

Дослідити рівень COMP у сироватці крові хворих на ЦД 1 та 2 типів з артропатіями та визначити взаємозв'язок з функціональними індексами, що характеризують клінічні прояви ураження суглобів у хворих на цукровий діабет.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 87 пацієнтів (35 чоловіків і 52 жінки). Хворих поділили на 2 групи залежно від типу ЦД. Так, ЦД 1 типу визначили у 42 (20 чоловіків і 22 жінки) осіб, ЦД 2 типу – у 45 (15 чоловіків і 30 жінок) хворих. Отже, у групі пацієнтів із ЦД 1 типу виявили рівномірний поділ за статтю ($t = 1,36$; $p > 0,1$), а у групі пацієнтів із ЦД 2 типу переважають жінки ($t = 3,8$; $p < 0,001$). Середнє значення віку пацієнтів із ЦД 1 типу та їхній ІМТ очікувано значущо нижче, ніж у групі пацієнтів із ЦД 2 типу ($p < 0,001$). У цій вибірці середній ІМТ вищий у групі пацієнтів із ЦД 2 типу, ніж у групі пацієнтів із ЦД 1 типу на 24,2 % ($t = 10,5$; $p = 0,001$). За тривалістю ЦД групи статистично не відрізнялися ($p > 0,07$). Відмінностей за вивченими показниками залежно від статі не виявили ($p > 0,2$). Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених пацієнтів оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), який встановлювали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою.

Вираженість болю оцінювали за 10-сантиметровою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Цей тест показав загальну вираженість суглобового болю на думку хворого, де 0 означає відсутність болю, а 10 – максимальну інтенсивність болю.

Альгофункціональний індекс Лекена (Lequesne) передбачав оцінювання болю у спокої та під час ходьби. Це відкритий опитувальник для самостійного заповнення хворим (4 питання). Відповідь на кожне питання оцінюють у балах від 0 до 2. Тяжкість ураження суглобів визначається сумою балів: 1–4 – слабо виражений, легкий; 5–7 – середньої важкості, помірний; 8–10 – виражений, важкий; 11–12 – значно виражений, дуже важкий; понад 12 – вкрай важкий.

Визначали індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), який характеризує вираженість больового синдрому, скутість і функціональну активність. Індекс WOMAC визначають за опитувальником для самостійного заповнення хворим. Анкета складається з 24 питань, які характеризують вираженість болю (5 питань), скутість (2 питання), функціональну здатність (17 питань) у хворих ОА.

Наявність і ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за класифікацією A. Rosenbloom (1982). Розрізняли 3 ступені тяжкості: 1 (легкий) – ураження 1 чи 2 проксимальних міжфалангових або метакарпально-фалангових суглобів чи 1 великого суглоба; 2 (середньої тяжкості) – ураження 3 і більше проксимальних міжфалангових суглобів або двобічне обмеження рухливості

метакарпальнофалангових й одного з великих суглобів; 3 (тяжкий) – наявна деформація кисті, контрактура Дюпюїтрена, ураження шийного відділу хребта чи кількох великих суглобів.

Концентрацію COMP у зразках сироватки крові визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу, використовуючи набори Human COMP ELISA фірми BioVender (Чеська Республіка).

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою методів варіаційної статистики стандартного пакета для статистичних підрахунків Statistica 5.0, Microsoft Office Excel 2003. У роботі наведені статистичні показники середніх величин (позначаються як M), а також середнє квадратичне відхилення (SD), стандартна помилка середньої величини (m). Для порівняння середніх абсолютних величин у групах дослідження застосовували t-критерій Стьюдента. Різницю результатів вважали статистично вірогідною при величині показника $p \leq 0,05$. Для аналізу даних використали кореляційний, дисперсійний однофакторний, множинний регресійний аналіз, а також дискримінантну статистику.

Результати

Діабетичну артропатію виявили у 33 (78 %) хворих на ЦД 1 типу. Здебільшого (28 пацієнтів) скарги були на біль у суглобах верхніх кінцівок: у 10 осіб – суглобах кисті, в 15 – суглобах кисті та плечового суглоба, у 8 – поєднання болю в суглобах кисті та колінних або кульшових суглобах. 3-поміж хворих на ЦД 2 типу ураження суглобів діагностували у 36 (80 %) осіб. У більшості з них (30 осіб) скарги були на біль у суглобах кисті та одному великому суглобі (плечовому – 10, колінному – 7, кульшовому – 3). Біль був симетричним з обох боків. Під час обстеження не виявили зовнішні ознаки запального процесу, температура навколосуглобових тканин не відрізнялася від норми. Тривалість діабетичної артропатії – від 1 до 10 років.

Порівнюючи середні показники (табл. 1), встановили вірогідне підвищення всіх функціональних індексів у хворих із діабетосоційованими остеоартритами. Так, показник ВАШ, який показує інтенсивність болю, вірогідно вищий у хворих і на ЦД 1 типу ($t = -6$, $p = 0,001$), і ЦД 2 типу ($t = -6,9$, $p = 0,001$). Це свідчить про вираженість больового синдрому у хворих з ураженнями суглобів порівняно з хворими на ЦД без артропатій. Больовий синдром у хворих на ЦД іноді важко диференціювати, адже пацієнти з артропатіями, як правило, мають інші ускладнення цукрового діабету, як-от полінейропатія, ангіопатія, клінічним симптомом яких також може бути больовий синдром. Тому контрольну групу для пацієнтів з артропатіями становили хворі на ЦД без ураження суглобів, але які не відрізнялись за наявністю інших ускладнень ЦД. Отже, за таких умов дослідження можемо стверджувати, що саме артропатія призводить до вірогідно більшого больового синдрому в обстежених.

Індекс Лекена вважають найнадійнішим в оцінюванні тяжкості порушення функцій великих суглобів. Визначили вірогідні зміни у пацієнтів з артропатіями при обох типах захворювання: $t = -5,5$, $p = 0,001$ у хворих на ЦД 1 типу, $t = -6,9$, $p = 0,001$ у хворих на ЦД 2 типу (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняння середніх значень показників за відсутності чи наявності артропатії при ЦД 1 і 2 типів

ЦД	Показники	Артропатія		t	p
		відсутня, n = 9	наявна, n = 33		
ЦД 1 тип	Індекс Лекена	8,1 ± 1,2	15,2 ± 0,5	-5,5	0,001
	ВАШ	2,1 ± 0,5	5,9 ± 0,3	-6,0	0,001
	WOMAK	30,3 ± 3,5	52,4 ± 2,1	-5,4	0,001
	Олігомаатриксний білок хряща	12,5 ± 0,7	25,2 ± 1,6	-7,1	0,001
ЦД 2 тип	Індекс Лекена	7,7 ± 0,9	14,5 ± 0,4	-6,9	0,001
	ВАШ	2,3 ± 0,3	4,9 ± 0,4	-5,3	0,001
	WOMAK	25,2 ± 2,3	48,6 ± 1,9	-7,8	0,001
	Олігомаатриксний білок хряща	13,4 ± 1,1	22,4 ± 1,1	-5,7	0,001

Таблиця 2. Порівняння середніх значень показників при різних стадіях артропатії та типі ЦД

Стадії артропатії	Індекс Лекена		ВАШ		WOMAK		Олігомаатриксний білок хряща	
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
ЦД 1 тип	42	13,7 ± 0,7	42	5,1 ± 0,4	42	47,7 ± 2,3	42	22,5 ± 1,5
відсутня артропатія	9	8,1 ± 1,2	9	2,1 ± 0,5	9	30,3 ± 3,5	9	12,5 ± 0,7
1 стадія	10	13,0 ± 0,7	10	3,9 ± 0,4	10	44,9 ± 3,4	10	18,1 ± 1,5
2 стадія	15	15,3 ± 0,8	15	6,0 ± 0,3	15	54,0 ± 3,0	15	24,5 ± 2,1
3 стадія	8	18,0 ± 0,9	8	8,1 ± 0,2	8	58,9 ± 4,0	8	35,2 ± 2,6
ЦД 2 тип	45	13,1 ± 0,6	45	4,4 ± 0,3	45	43,9 ± 2,1	45	20,6 ± 1,1
відсутня артропатія	9	7,7 ± 0,9	9	2,3 ± 0,3	9	25,2 ± 2,3	9	13,4 ± 1,1
1 стадія	12	12,3 ± 0,3	12	2,8 ± 0,4	12	37,9 ± 2,2	12	17,5 ± 0,8
2 стадія	20	15,2 ± 0,6	20	5,6 ± 0,3	20	51,7 ± 1,8	20	23,1 ± 1,1
3 стадія	4	17,5 ± 0,9	4	8,0 ± 0,6	4	64,8 ± 0,2	4	33,2 ± 4,4

Таблиця 3. Статистичні відмінності середніх значень показників при різних стадіях артропатії та типу ЦД

Показники	ЦД 1 типу			ЦД 2 типу		
	Відсутня / 1 ст.	1 ст. / 2 ст.	2 ст. / 3 ст.	Відсутня / 1 ст.	1 ст. / 2 ст.	2 ст. / 3 ст.
Індекс Лекена	-3,6 0,003	-2,2 0,036	-2,4 0,030	-4,9 0,001	-4,5 0,001	-2,2 0,068
ВАШ	-2,7 0,016	-4,3 0,001	-5,6 0,001	-0,8 0,428	-5,8 0,001	-3,8 0,015
WOMAK	-3,0 0,009	-2,0 0,061	-1,0 0,351	-4,0 0,001	-4,9 0,001	-7,1 0,001
COMP	-3,4 0,005	-2,4 0,023	-3,2 0,006	-3,0 0,010	-4,1 0,001	-2,2 0,101

Індекс WOMAK дає можливість оцінити функціональний стан суглобів, який також був вірогідно гіршим у хворих з ураженнями суглобів при обох типах захворювання (t = -5,4, p = 0,001; t = -7,8, p = 0,001 відповідно) (табл. 1).

Маркер деструкції хрящової тканини вірогідно вищий у хворих з артропатіями при обох типах захворювання порівняно з хворими на ЦД без патології суглобів (t = -7,1, p = 0,001; t = -5,7, p = 0,001 відповідно) (табл. 1).

Проаналізували, як змінюються названі показники залежно від стадії артропатії. Середні показники олігомаатриксного білка хряща вірогідно збільшуються з прогресуванням ураження та збільшенням залучених у запальний процес суглобів. Встановили вірогідне збільшення цього показника з кожною стадією артропатії: t = -3,4, p = 0,005; t = -2,4, p = 0,0023; t = -3,2, p = 0,006 у

хворих на ЦД 1 типу. У хворих на цукровий діабет 2 типу вірогідні зміни виявлені між відсутністю артропатії та її 1 стадією (t = -3,4, p = 0,001), а також між 1 і 2 стадіями (t = -4,1, p = 0,001); не виявили вірогідні зміни між 2 і 3 стадіями (t = -2,2, p = 0,0101; t = -3,2, p = 0,006). Отже, олігомаатриксний білок хряща може бути використаний у діагностиці діабетосоційованих остеоартритів, а його рівень може показувати наявність і ступінь порушення ремодулятивних процесів хрящової тканини (табл. 2,3).

Індекс Лекена вірогідно збільшувався з прогресуванням артропатії у хворих на ЦД 1 типу (t = -3,6, p = 0,003; t = -2,2, p = 0,0036; t = -2,4, p = 0,003 відповідно), а у хворих на ЦД 2 типу вірогідні зміни виявлені між відсутністю захворювання суглобів та 1 стадією артропатії (t = -4,9, p = 0,001) та між 1 і 2 стадією ураження суглобів (t = -4,5, p = 0,001); не виявили вірогідні зміни за величиною індексу Лекена між 2 і 3 стадією артропатії (t = -2,2, p = 0,068) (табл. 2,3).

Виразеність больового синдрому, яку оцінили за анкетною ВАШ, вірогідно збільшувалася з підвищенням стадії артропатії у хворих на ЦД обох типів. Так, у хворих на ЦД 1 типу вірогідні зміни встановили між усіма стадіями артропатії (t = -2,7, p = 0,016; t = -4,3, p = 0,001; t = -5,6, p = 0,001); у хворих на ЦД 2 типу не виявили вірогідні зміни між групою з відсутністю змін у суглобах і 1 стадією артропатії вірогідних змін (t = -0,8, p = 0,428), а між 1 і 2, 2 і 3 стадіями встановили вірогідні відмінності (t = -5,8, p = 0,001; t = -7,1, p = 0,001 відповідно). Тобто, у хворих на ЦД 2 типу больовий синдром значно сильніший із вираженими змінами в суглобах (табл. 2,3).

Функціональні можливості хворого та якість життя оцінювали за шкалою WOMAK. У хворих на ЦД 1 типу вірогідні зміни встановили тільки між групами пацієнтів без артропатії та з її 1 стадією (t = -2,3, p = 0,009), між 1 і 2 стадіями, а також між 2 і 3 стадією вірогідні зміни не виявили (t = -2,0, p = 0,061; t = -1,0, p = 0,351 відповідно), а у хворих на ЦД 2 типу зі збільшенням стадії артропатії вірогідно погіршувалися і функціональні можливості хворого (t = -4,0, p = 0,001; t = -4,9, p = 0,001, t = -7,1, p = 0,001) (табл. 2,3).

Здійснили кореляційний аналіз між наявністю артропатії та показниками, які вивчали. Встановили пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем COMP (r = 0,76, p = 0,001). Крім того, потужної сили прямий кореляційний зв'язок визначили між наявністю артропатії та індексом Лекена (r = 0,76, p = 0,001), шкалою ВАШ (r = 0,88, p = 0,001) і WOMAK (r = 0,88, p = 0,001).

Обговорення

Діабетична артропатія – поширене ускладнення цукрового діабету, майже 80 % хворих на ЦД обох типів, за нашими даними, мають ураження суглобів. У фаховій літературі дотепер відомості щодо поширеності артропатії дуже різняться [17–19]. Аналізуючи локалізацію артропатії виявили, що у хворих і на ЦД 1, і на ЦД 2 типу переважають суглоби верхніх кінцівок. Як відомо, особливо з віком, уражаються здебільшого великі опорні суглоби, саме механічне навантаження є фактором, що призводить до неспецифічного запалення, запуску каскаду реакцій, які спричиняють синтез металопротеаз,

порушення ремоделювання хрящової тканини та розвиток дегенеративних змін у суглобах [20]. У хворих на ЦД 1 і 2 типів незалежно від ІМТ, тривалості та компенсації захворювання в патологічний процес переважно залучаються суглоби верхніх кінцівок. Це доводить, що саме для таких хворих характерний метаболічний фенотип остеоартриту, де основними пусковими факторами є метаболічні порушення, які характерні для цукрового діабету: глюкозотоксичність, інсулінорезистентність, дерегуляція інсулінових рецепторів на мембрані хондроцитів.

Дослідили один із сучасних біохімічних маркерів деградації хряща COMP у хворих на діабетасоційовані остеоартрити, оскільки встановлено, що його рівень є одним із найчутливіших методів діагностики хрящової деструкції. Показано, що підвищення його концентрації в сироватці крові передують рентгенологічним змінам суглобів [21]. Нині тривають дискусії щодо структур суглоба, які залучені в патологічний процес у хворих на ЦД. Протягом багатьох років вважали, що саме навколосуглобові тканини, а не хрящ є основною мішенню ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Припустили також, що субхондральна кістка першою зазнає змін у цих хворих [6].

Але останніми роками з'являється все більше робіт, які доводять, що в патологічний процес залучені всі структури суглоба: хрящ, синовіальна рідина, субхондральна кістка [18]. Власне, хрящ вражається найбільше, і передусім у сироватці крові з'являються маркери деградації суглобового хряща. За нашими даними, підвищення вмісту COMP у сироватці крові відбувалося у хворих з артропатіями при ЦД обох типів. Отже, порушення ремоделювання відбувається і за умов недостатності інсуліну, й у разі інсулінорезистентності. Підвищення рівня COMP у таких хворих свідчить про порушення ремоделювання хрящової тканини з переважанням процесів деградації. Встановили, що процес руйнування посилюється зі збільшенням стадії артропатії та збільшенням кількості суглобів, залучених у патологічний процес. Збільшення рівня маркера деградації хряща супроводжувалося вираженішою клінічною симптоматикою: погіршенням функціональних можливостей хворих, збільшенням больового синдрому, збільшенням часу вранішньої скутості. Отримали прямі позитивні кореляційні зв'язки між рівнем COMP і кількістю балів, що отримані під час аналізу стандартних опитувальників, що показують активність і тяжкість ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Отже, підвищення рівня COMP у хворих на артропатії при ЦД обох типів свідчить про руйнування хряща, а його рівень показує вираженість клінічних симптомів діабетасоційованих остеоартритів.

Висновки

1. Діабетичну артропатію виявили у 78 % хворих на ЦД 1 типу та у 80 % пацієнтів із ЦД 2 типу. У більшості хворих на ЦД 1 і 2 типів зміни локалізовані в суглобах верхніх кінцівок.

2. Порівнюючи середні показники, встановили вірогідне підвищення всіх функціональних індексів, що характеризують тяжкість ураження суглобів і функ-

ціональні можливості у хворих на діабетасоційовані остеоартрити.

3. Середні показники COMP вірогідно збільшувалися з прогресуванням ураження та відповідно збільшенню кількості суглобів, що залучалися в патологічний процес.

4. Встановили пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем COMP ($r = 0,76$, $p = 0,001$). Потужної сили прямий кореляційний зв'язок виявили між наявністю артропатії та індексом Лекена ($r = 0,76$, $p = 0,001$), шкалою ВАШ ($r = 0,88$, $p = 0,001$) та WOMAK ($r = 0,88$, $p = 0,001$).

5. COMP можна використовувати як біохімічний маркер деструкції хряща та показник клінічної активності артропатії.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням різноманітних біохімічних маркерів, які найчіткіше показують порушення в різних структурах суглоба для розроблення інформативних і сучасних методів діагностики ураження суглобів у хворих на цукровий діабет.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 22.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 01.04.2020

Відомості про авторів:

Орленко В. Л., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, зав. науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.
Трощко М. Д., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, академік НАМН України.

Information about authors:

Orlenko V. L., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of the Scientific-Advisory Department of Outpatient Care for Patients with Endocrine Pathology, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Tronko M. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Academician of the NAS of Ukraine.

Сведения об авторах:

Орленко В. Л., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, зав. научно-консультативным отделом амбулаторно-профилактической помощи больным с эндокринной патологией, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев.
Трощко Н. Д., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев, академик НАМН Украины.

Список літератури

- [1] Yan W., Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. *Frontiers of Medicine*. 2013. Vol. 7. Issue 1. P. 81-90. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0243-9>
- [2] Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study / G. Schett et al. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. Issue 2. P. 403-409. <https://doi.org/10.2337/dc12-0924>

- [3] Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis / K. Louati, C. Vidal, F. Berenbaum, J. Sellam. *RMD Open*. 2015. Vol. 1. Issue 1. P. e000077. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000077>
- [4] Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis / M.-C. Laiguillon et al. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015. Vol. 23. Issue 9. P. 1513-1522. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.026>
- [5] Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in serum and synovial fluid from patients with knee osteoarthritis and its relation with cartilage oligomeric matrix protein / L. Senolt et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005. Vol. 64. Issue 6. P. 886-890. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029140>
- [6] Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Postgraduate Medical Journal*. 2012. Vol. 88. Issue 1038. P. 240-242. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.146399rep>
- [7] Федьков Д. Л., Труш І. Ф., Олєфіренко О. І. Дисметаболізм хрящової тканини у хворих на остеоартроз: лабораторно-інструментальна діагностика та шляхи медикаментозної корекції. *Клінічна медицина*. 2013. № 1. С. 80-84.
- [8] Watt F. E. Osteoarthritis biomarkers: year in review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018. Vol. 26. Issue 3. P. 312-318. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.10.016>
- [9] Стародубцева І. А., Васильєва Л. В. Сравнительный анализ уровня олигомерного матричного протеина хряща в сыворотке крови пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016. Т. 61. № 2. С. 83-86.
- [10] Impact of knee joint loading on fragmentation of serum cartilage oligomeric matrix protein / S. Firner et al. *Journal of Orthopaedic Research*. 2020. P. 1-9. <https://doi.org/10.1002/jor.24586>
- [11] Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: a systematic review and meta-analysis / H. Q. Hao, J. F. Zhang, Q. Q. He, Z. Wang. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019. Vol. 27. Issue 5. P. 726-736. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.10.009>
- [12] Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / J. M. Hoch et al. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011. Vol. 19. Issue 12. P. 1396-1404. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.09.005>
- [13] Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort / F. Saberi Hosnijeh et al. *Arthritis Research & Therapy*. 2016. Vol. 18. P. 81. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0976-3>
- [14] Posey K., Hecht J. The Role of Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) in Skeletal Disease. *Current Drug Targets*. 2008. Vol. 9. Issue 10. P. 869-877. <https://doi.org/10.2174/138945008785909293>
- [15] Cartilage oligomeric matrix protein and its binding partners in the cartilage extracellular matrix: Interaction, regulation and role in chondrogenesis / C. Acharya et al. *Matrix Biology*. 2014. Vol. 37. P. 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.06.001>
- [16] Posey K. L., Coustry F., Hecht J. T. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond. *Matrix Biology*. 2018. Vol. 71-72. P. 161-173. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.023>
- [17] Knee Osteoarthritis in Type 2 Diabetes Mellitus: Does Insulin Therapy Retard Osteophyte Formation? / K. Al-Jarallah et al. *Medical Principles and Practice*. 2015. Vol. 25. Issue 1. P. 12-17. <https://doi.org/10.1159/000441418>
- [18] Sellam J., Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013. Vol. 80. Issue 6. P. 568-573. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.007>
- [19] Patients with Type 2 diabetes mellitus have a worse functional outcome post knee arthroplasty: A matched cohort study / F. Robertson et al. *The Knee*. 2012. Vol. 19. Issue 4. P. 286-289. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2011.06.001>
- [20] Type II diabetes mellitus and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control analysis / N. Frey et al. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016. Vol. 24. Issue 9. P. 1535-1540. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.005>
- [21] Яцишин П. І., Сухорєбська М. Я. Роль біомаркерів пошкодження суглобового хряща у діагностиці й оцінці ефективності лікування хворих на остеоартроз. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 2. С. 36-41.
- [3] 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), Article e000077. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000077>
- [4] Laiguillon, M. -C., Courties, A., Houard, X., Auclair, M., Sautet, A., Capeau, J., Fève, B., Berenbaum, F., & Sellam, J. (2015). Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(9), 1513-1522. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.026>
- [5] Senolt, L., Braun, M., Olejárová, M., Forejtová, S., Gatterová, J., & Pavelka, K. (2005). Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in serum and synovial fluid from patients with knee osteoarthritis and its relation with cartilage oligomeric matrix protein. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(6), 886-890. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029140>
- [6] Berenbaum, F. (2012). Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Postgraduate Medical Journal*, 88(1038), 240-242. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.146399rep>
- [7] Fedkov, D., Trush, I., & Olifirenko, O. (2013). Dysmetabolizm khriashchovoi tkanyu u khvorykh na osteoartroz: laboratorno-instrumentalna diahnostyka ta shliakhy medykamentoznoi korektsii [Cartilage dismetabolism in patients with osteoarthritis: laboratory and instrumental diagnostics and ways of its correction by medicines]. *Klinichna medytsyna*, (1), 80-85. [in Ukrainian].
- [8] Watt, F. E. (2018). Osteoarthritis biomarkers: year in review. *Osteoarthritis and Cartilage*, 26(3), 312-318. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.10.016>
- [9] Starodubtseva, I. A., & Vasilieva, L. V. (2016). Sravnitel'nyi analiz urovnya oligomernogo matritsnogo proteina khryashcha v sыворотке крови patients s zabolevaniyami kostno-myshechnoi sistemy [The comparative analysis of level of oligomeric matrix protein of cartilage in blood serum of patients with diseases of musculo-skeletal system]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 61(2), 83-86. [in Russian].
- [10] Firner, S., Zaucke, F., Heilig, J., Marées, M., Willwacher, S., Brüggemann, G., & Niehoff, A. (2020). Impact of knee joint loading on fragmentation of serum cartilage oligomeric matrix protein. *Journal of Orthopaedic Research*, 1-9. <https://doi.org/10.1002/jor.24586>
- [11] Hao, H. Q., Zhang, J. F., He, Q. Q., & Wang, Z. (2019). Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(5), 726-736. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.10.009>
- [12] Hoch, J. M., Mattacola, C. G., Medina McKeon, J. M., Howard, J. S., & Lattermann, C. (2011). Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(12), 1396-1404. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.09.005>
- [13] Saberi Hosnijeh, F., Siebuhr, A. S., Uitterlinden, A. G., Oei, E. H. G., Hofman, A., Karsdal, M. A., Bierma-Zeinstra, S. M., Bay-Jensen, A. C., & van Meurs, J. B. J. (2016). Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort. *Arthritis Research & Therapy*, 18, 81. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0976-3>
- [14] Posey, K., & Hecht, J. (2008). The Role of Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) in Skeletal Disease. *Current Drug Targets*, 9(10), 869-877. <https://doi.org/10.2174/138945008785909293>
- [15] Acharya, C., Yik, J. H. N., Kishore, A., Van Dinh, V., Di Cesare, P. E., & Haudenschild, D. R. (2014). Cartilage oligomeric matrix protein and its binding partners in the cartilage extracellular matrix: Interaction, regulation and role in chondrogenesis. *Matrix Biology*, 37, 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.06.001>
- [16] Posey, K. L., Coustry, F., & Hecht, J. T. (2018). Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond. *Matrix Biology*, 71-72, 161-173. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.023>
- [17] Al-Jarallah, K., Shehab, D., Abdella, N., Al Mohamedy, H., & Abraham, M. (2015). Knee Osteoarthritis in Type 2 Diabetes Mellitus: Does Insulin Therapy Retard Osteophyte Formation? *Medical Principles and Practice*, 25(1), 12-17. <https://doi.org/10.1159/000441418>
- [18] Sellam, J., & Berenbaum, F. (2013). Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*, 80(6), 568-573. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.007>
- [19] Robertson, F., Geddes, J., Ridley, D., McLeod, G., & Cheng, K. (2012). Patients with Type 2 diabetes mellitus have a worse functional outcome post knee arthroplasty: A matched cohort study. *The Knee*, 19(4), 286-289. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2011.06.001>
- [20] Frey, N., Hügle, T., Jick, S. S., Meier, C. R., & Spöndlin, J. (2016). Type II diabetes mellitus and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(9), 1535-1540. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.005>
- [21] Yatsyshyn, R. I., & Sukhorebska, M. Ya. (2015). Rol biomarkeriv poskodzhennia suhlobovoho khryashcha u diahnostytsi y otsinni efektyvnosti likuvannia khvorykh na osteoartroz [The role of biomarkers of articular cartilage damage in the diagnosis and assessment of the effectiveness of treatment of patients with osteoarthritis]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*, (2), 36-41. [in Ukrainian].

References

- [1] Yan, W., & Li, X. (2013). Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. *Frontiers of Medicine*, 7(1), 81-90. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0243-9>
- [2] Schett, G., Kleyer, A., Perricone, C., Sahinbegovic, E., Iagnocco, A., Zwerina, J., Lorenzini, R., Aschenbrenner, F., Berenbaum, F., D'Agostino, M. -A., Williet, J., & Kiechl, S. (2013). Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*, 36(2), 403-409. <https://doi.org/10.2337/dc12-0924>