

СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТА 2 ТИПУ*

Щубелка Х. М., Олексик О. Т., Ганич Т. М.

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна
kshchubelka@gmail.com*

Остеопороз та діабет є одними з найпоширеніших хвороб людини. Олбрайт і Рейфенштайн [1] повідомили про їх співіснування ще в 1948 році, але досі зв'язок між ними залишається неясним. Через різний патогенез цукрового діабету 1 типу та 2 типу (ЦД 1 типу та ЦД 2 типу), не дивно, що не існує єдиної сутності захворювання «діабетичної кістки» як такої. Хоча зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), яка вимірюється методом двоенергетичної рентгенівської денситометрії (DXA scan), було описано у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу [2, 3], дослідження МЩКТ у хворих на цукровий діабет 2 типу показали суперечливі результати: зі збільшеними, зниженими або нормальними значеннями у порівнянні з групою контролю [4–6]. Ці суперечливі результати можуть бути пов'язані з відмінностями у дизайні дослідження, технології вимірювання МЩКТ, відмінності в місцях обстеження МЩКТ, відбору пацієнтів та наявності або відсутності ускладнень ЦД [6].

Щодо ЦД 1 типу, то знижена МЩКТ у цих хворих вірогідно не залежить від ступеня глікемічного контролю, початку та стажу цукрового діабету [7]. Можливо, чоловіки, з ЦД 1 типу мають вищу схильність до остеопорозу ніж жінки того самого віку [8]. Наявність естрогенів і/або вживання комбінованих оральних контрацептивів можуть спричиняти більш високу МЩКТ у жінок ніж у чоловіків, [9, 10]. Паління також негативно впливає на розвиток остеопорозу, як у чоловіків, так і у жінок з ЦД 1 типу [11]. Рівень ІФР-1 в сироватці крові і біохімічні маркери утворення кісткової тканини, такі як остеокальцин були нижчими у пацієнтів з ЦД 1 типу в порівнянні зі здоровими людьми. Більше того, ІФР-1 в сироватці крові позитивно корелював з показниками утворення кісткової тканини (проколагеном I типу, лужною фосфатазою, остеокальцином) в пацієнтів з ЦД 1 типу, проте не у здорових людей [12].

При ЦД 2 типу, парадоксально, ризик переломів є вищим при нормальній або навіть підвищеній МЩКТ [13]. Висока

* Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 20.11.2017.

глікемія при ЦД 2 типу призводить до нагромадження кінцевих продуктів глікозилювання в органічному матриці кістки в результаті процесу, відомого як неензиматичне глікозилювання [14]. На відміну від нормального ферментативного перекресного зшивання колагену (наприклад, за участі піридиноліну), яке дає кісткам їх міцність, зшивання за участю продуктів глікозилювання призводить до біомеханічно більш крихкої кістки, яка втратила свою міцність і здатність деформуватися при навантаженні [15]. Також є дані, що МЩКТ та індекс маси тіла (ІМТ) позитивно корелюють у пацієнтів з ЦД 2 типу [16, 17]. Ці спостереження вказують на те, що, на додаток до механічного навантаження, жирова тканина і її цитокіни («адипокіни»), такі як лептин, резистин, і адипонектин можуть збільшувати МЩКТ [18]. Отже, існує

потреба у подальшому науковому пошуку зв'язку між цукровим діабетом і станом кісткової тканини, а також факторами що на нього впливають.

Мета дослідження. Визначити показник МЩКТ, Т-показник (кількість стандартних відхилень від середнього показника МЩКТ молодих здорових жінок), Z-показник (кількість стандартних відхилень від середнього показника МЩКТ відповідного за віком дорослого населення) методом DXA scan у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу, а також провести всебічний аналіз на предмет наявності корелятивного зв'язку між МЩКТ та рівнем глікозилюваного гемоглобіну, тригліцеридів та загального холестерину крові, сечової кислоти, ІМТ у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження були включені 108 пацієнтів з цукровим діабетом, з яких хворі з ЦД 1 типу склали 41 пацієнт (жінок $n = 20$, чоловіків $n = 21$), а хворі з ЦД 2 типу — 67 пацієнтів (жінок $n = 39$, чоловіків $n = 28$). Вимірювання МЩКТ, розрахунок Т-показника та Z-показника на рівні поперекового відділу хребта (L1-L4) та стегнової кістки проводилося методом двоенергетичної рентгенівської денситометрії на апараті Lunar Prodigy, GE Healthcare (USA). Вимірювання біохімічних показників (тригліцериди, загальний холестерин, сечова кислота) проводилося на автоматичних аналізаторах на базі Закарпатської облас-

ної лікарні ім. А. Новака. Статистична обробка результатів проводилася за допомогою комп'ютерної програми Statistika 10.0. Нормальність розподілу у кожній групі показників перевірялася за критерієм Шапіро-Уїлка. Для розрахунку середніх величин, стандартних відхилень використовувалися автоматичні формули. Для розрахунку r-величини використовувався Т-критерій Стюдента для незалежних вибірок, оскільки розподіл даних по всіх параметрах був нормальний. Для встановлення корелятивних зв'язків використовувався коефіцієнт Пірсона для нормально розподілених числових даних, а також графіки регресії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Статистично значимої різниці у Т-показниках та Z-показниках центрального і периферичного скелету між хворими ЦД 1 та 2 типу не виявлено (табл. 1).

У таблиці 2 наведені результати обстеження хворих з цукровим діабетом 2 типу у вигляді середнього арифметичного (ME) \pm стандартне відхилення (SD), а також роз-

Таблиця 1

Порівняльні дані щодо мінеральної щільності кісткової тканини між пацієнтами з ЦД 1 та 2 типу

Показники	Хворі з ЦД 1 типу	Хворі з ЦД 2 типу	p-величина
МЩКТ (L ₁ -L ₄), г/см ²	1,048 \pm 0,17	1,116 \pm 0,17	p = 0,05
МЩКТ (стегнова кістка), г/см ²	0,867 \pm 0,31	1,041 \pm 0,21	p = 0,001

Обстеження хворих з цукровим діабетом 2 типу, (ME±SD)

Показник	Чоловіки n = 28	Жінки n = 39	p-величина
Вік, років	53, 0 ± 7,7	56, 0 ± 9,6	p = 0,14
ІМТ, кг/см ²	26,8 ± 2,2	31,4 ± 2,5	p = 0,03
НbA1 C, %	10,2 ± 0,2	10,4 ± 0,2	p = 0,67
Тригліцериди, ммоль/л	2,2 ± 1,6	2,1 ± 0,9	p = 0,70
Холестерин загальний, ммоль/л	5,3 ± 1,7	5,4 ± 1,3	p = 0,75
Сечова кислота, ммоль/л	304,1 ± 96,9	293,0 ± 117,7	p = 0,71
МЩКТ (L ₁ -L ₄), г/см ²	1,17 ± 0,1	1,07 ± 0,2	p = 0,02
T-показник, кількість станд. відхилень	- 0,12 ± 1,2	- 0,85 ± 1,4	p = 0,03
Z-показник, кількість станд. відхилень	- 0,18 ± 1,4	- 0,54 ± 1,2	p = 0,27
МЩКТ (стегнова кістка), г/см ²	1,12 ± 0,2	1,01 ± 0,2	p = 0,02
T-показник, кількість станд. відхилень	0,90 ± 1,4	0,07 ± 1,4	p = 0,02
Z-показник, кількість станд. відхилень	0,95 ± 1,4	0,38 ± 1,2	p = 0,08

раховані р-величини при порівнянні кожного параметра у групі чоловіків та жінок з ЦД 2 типу.

Виявлено, що ІМТ є значимо вищим у групі жінок з ЦД 2 типу у порівнянні з групою чоловіків (p < 0,05). Проте МЩКТ

(L1-L4) та T-показник по центральному скелету є статистично значимо нижчими у групі жінок ніж у чоловіків (p < 0,05). Аналогічно, МЩКТ (стегнова кістка) та T-показник є нижчими у жінок з ЦД 2 типу ніж у чоловіків (p < 0,05) (таблиця 3).

Корелятивні зв'язки між показниками DXA scan та фізикальними і лабораторними параметрами

Показники по (L ₁ -L ₄)	Чоловіки	Жінки	Показники по стегновій кістці	Чоловіки	Жінки
Тригліцериди — МЩКТ	r = 0,03	r = 0,09	Тригліцериди- МЩКТ	r = 0,19	r = 0,26
Тригліцериди — T-показник	r = 0,05	r = 0,06	Тригліцериди — T-показник	r = 0,17	r = 0,3
Тригліцериди — Z-показник	r = - 0,01	r = - 0,02	Тригліцериди- Z-показник	r = 0,12	r = 0,23
Загальний холестерин — МЩКТ	r = 0,10	r = 0,04	Загальний холестерин — МЩКТ	r = 0,2	r = 0,25
Загальний холестерин — T-показник	r = 0,12	r = 0,02	Загальний холестерин — T-показник	r = 0,19	r = 0,34
Загальний холестерин — Z-показник	r = 0,07	r = 0,07	Загальний холестерин — Z-показник	r = 0,2	r = 0,30
Сечова кислота — МЩКТ	r = 0,33	r = 0,01	Сечова кислота — МЩКТ	r = 0,49	r = 0,21
НbA1C — МЩКТ	r = 0,10	r = 0,04	НbA1C — МЩКТ	r = - 0,13	r = 0,20
ІМТ — МЩКТ	r = 0,12	r = 0,20	ІМТ — МЩКТ	r = 0,08	r = 0,01
Вік — МЩКТ	r = 0,52	r = 0,16	Вік — МЩКТ	r = 0,25	r = - 0,29

Кореляція рівня сечової кислоти та МЩКТ в стегновій кістці
Коефіцієнт кореляції: $r = 0,48957$

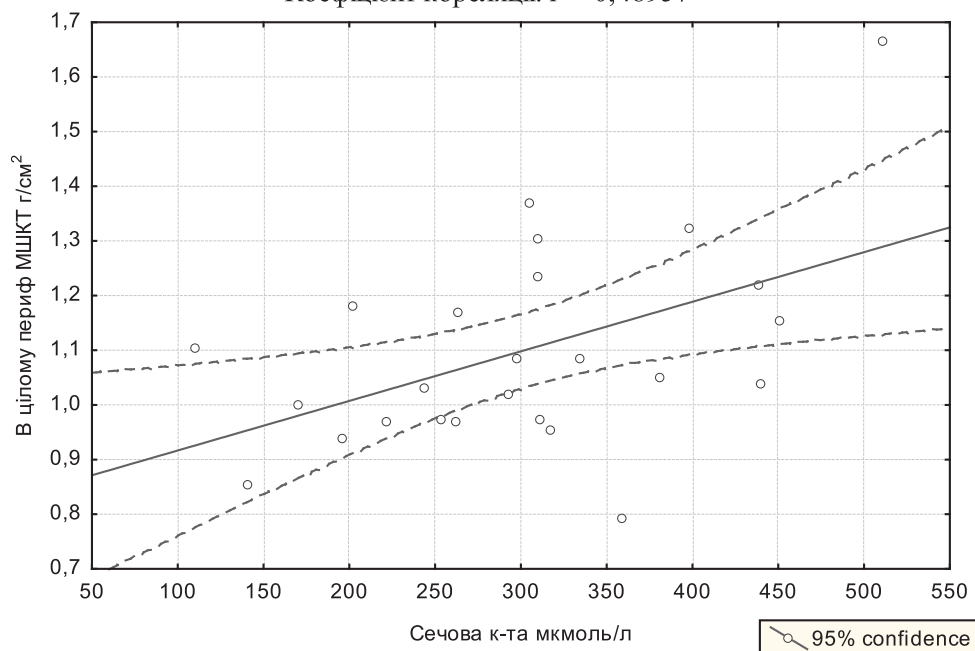


Рис. 1

Кореляція між рівнем сечової к-ти та
Z -показником на рівні стегнової кістки
Коефіцієнт кореляції: $r = 0,58810$

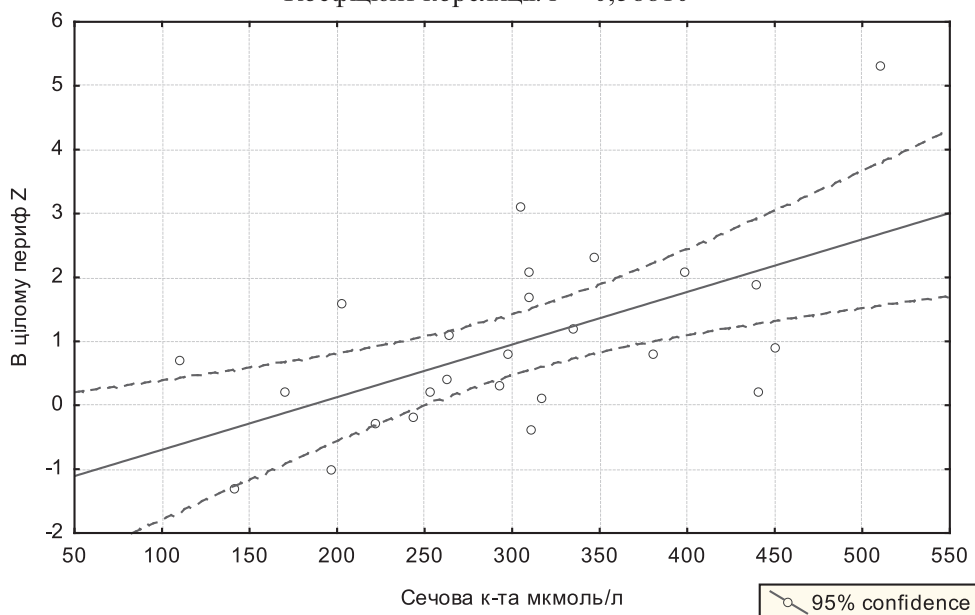


Рис. 2

Виявлений кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,489$; $p < 0,05$) між МЩКТ стегнової кістки та рівнем сечової кислоти у групі чоловіків з ЦД 2 типу (рис. 1).

Аналогічно у групі чоловіків з ЦД 2 типу, виявлений кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем сечової кисло-

ти та Z-показником ($r = 0,58810$; $p < 0,05$), зображена рис. 2 і T-показником ($r = 0,5849$, $p < 0,05$) на рівні стегнової кістки, зображена на рис. 3.

У таблиці 4, аналогічно, наведені обстеження пацієнтів з ЦД 1 типу у вигляді середнього арифметичного (ME) \pm стандарт-

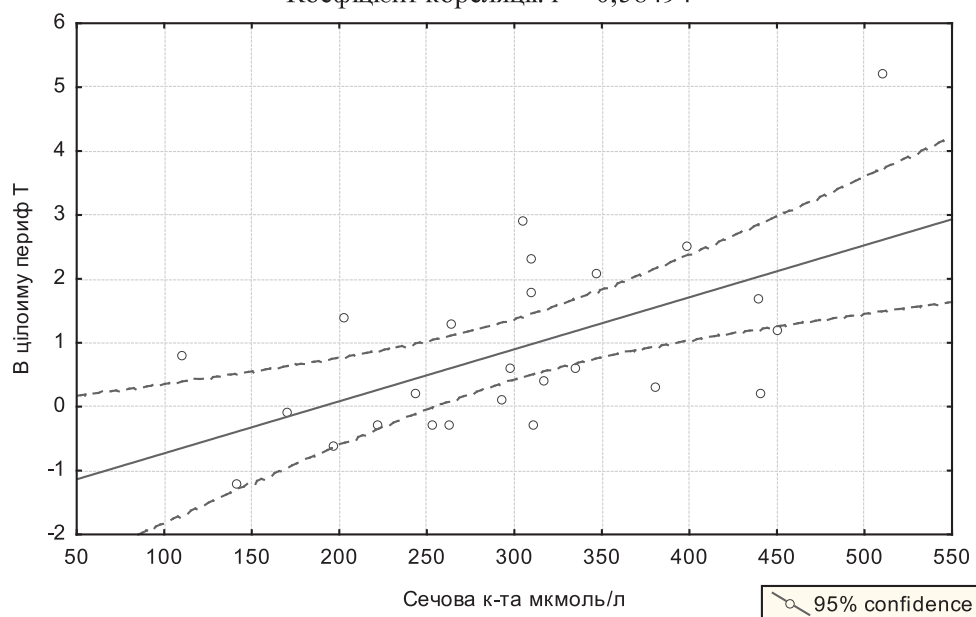
Кореляція між рівнем сечової к-ти та
Т-показником на рівні стегнової кісткиКоефіцієнт кореляції: $r = 0,58494$ 

Рис. 3

не відхилення (SD), а також розраховані р-величини при порівнянні групи чоловіків і жінок.

Статистично значимої різниці при порівнянні показників групи чоловіків і жінок з ЦД 1 типу не виявлено по жодному з параметрів, що вимірювалися ($p > 0,05$). Виявлено негативний кореляційний зв'язок між МЩКТ у поперековому відділі хребта та стегнової кістки та віком паці-

єнтів ($r = -0,44$ та $r = -0,32$ відповідно). Не виявлено корелятивних зв'язків між показниками денситометрії центрального та периферичного скелету та рівнем глікозилизованого гемоглобіну, ліпідів крові та індексом маси тіла у чоловіків та жінок з ЦД 1 типу.

Для порівняння отриманих нами результатів було вибрано декілька досліджень, зокрема австралійське дослідження

Таблиця 4

Обстеження хворих з цукровим діабетом 1 типу, (ME±SD)

Показник	Чоловіки n = 20	Жінки n = 21	р-величина
Вік, років	39,00 ± 15,1	37,00 ± 13,8	p = 0,60
ІМТ, кг/см ²	22,90 ± 3,3	23,40 ± 4,5	p = 0,37
HbA1 C, %	10,89 ± 0,1	10,12 ± 0,2	p = 0,17
Тригліцериди, ммоль/л	1,39 ± 0,6	1,15 ± 0,6	p = 0,21
Холестерин загальний, ммоль/л	4,46 ± 1,2	4,72 ± 1,1	p = 0,46
МЩКТ (L ₁ -L ₄), г/см ²	1,07 ± 0,2	1,03 ± 0,2	p = 0,04
Т-показник, кількість станд. відхилень	-0,66 ± 1,6	-1,3 ± 1,2	p = 0,44
Z-показник, кількість станд. відхилень	-0,65 ± 1,5	-0,77 ± 1,1	p = 0,78
МЩКТ (стегнова кістка), г/см ²	0,94 ± 0,2	0,88 ± 0,2	p = 0,20
Т-показник, кількість станд. відхилень	-0,40 ± 1,3	-0,99 ± 1,2	p = 0,18
Z-показник, кількість станд. відхилень	-0,25 ± 1,3	-0,72 ± 1,0	p = 0,23

в когорті чоловіків старше 70 років, за допомогою якого виявлено кореляцію між рівнем сечової кислоти та МЩКТ на всіх ділянках скелету [19].

Наше дослідження показало схожі результати, проте середній вік чоловіків з ЦД 2 типу у нашому дослідженні є набагато меншим, і корелятивні зв'язки між сечовою кислотою плазми крові та МЩКТ є сильнішими на рівні периферичного скелету (стегнова кістка) у чоловіків з ЦД 2 типу. У жінок кореляція є набагато слабкішою між МЩКТ периферичного скелету та сечовою кислотою.

Є декілька механізмів, які можуть пояснити позитивний зв'язок між сечовою кислотою і станом кістки: по-перше, сечова кислота може безпосередньо брати участь у запобіганні остеопорозу через її анти-

оксидантні властивості, оскільки в експериментальних дослідженнях оксидативний стрес був асоційованим із порушення функції остеобластів та ремоделювання кістки [22], а сечова кислота є важливим антиоксидантом, що володіє хелатними властивостями щодо металів і має здатність знешкоджувати супероксид, гідроксильні радикали та синглетний кисень, а також блокувати утворення сильного окислювача пероксинітриду [20, 21].

Хоча існують дослідження, які показують позитивний кореляційний зв'язок між ІМТ хворих з ЦД 1 та 2 типу та МЩКТ [16, 17], і дають пояснення цього явища через механічне навантаження на кістку і позитивний вплив адипокінів на її формування, проте, ми не виявили корелятивного зв'язку між ІМТ хворих і МЩКТ.

ВИСНОВКИ

Згідно наведених результатів та статистичних розрахунків, пацієнти з ЦД 1 типу мають знижену МЩКТ, Т-показники та Z-показники по центральному і периферичному скелету у порівнянні з хворими на ЦД 2 типу.

Щодо хворих на ЦД 2 типу, то чоловіки мають вищу МЩКТ та Т-показники ніж жінки у поперековому відділі хребта та стегновій кістці. Також виявлено, що вищі рівні сечової кислоти асоційовані із більшою щільністю кісток у чоловіків, особливо на рівні стегнових кісток. У жінок такої кореляції не виявлено. Крім того, вірогідно, що з віком у чоловіків з ЦД 2 типу МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта зростає, а у жінок падає. У жінок вищі рівні тригліцеридів та загального холестерину асоційовані з більш високими показниками щільності кісток у всіх ділянках за даними DXA scan. Стан кісткової тканини у діабетиків 2 типу не має зв'язку з рів-

нем глікозильованого гемоглобіну та ІМТ як у чоловіків, так і жінок.

Щодо пацієнтів з ЦД 1 типу, то стан скелету чоловік та жінок у нашому дослідженні суттєво не відрізнявся. Старший вік пацієнтів з ЦД 1 асоційований з гіршими показниками МЩКТ центрального та периферичного скелету. Не виявлено жодних зв'язків між показниками DXA scan та тригліцеридами, загальним холестерином, рівнем глікозильованого гемоглобіну та індексом маси тіла.

Перспективою для подальших досліджень є доведення виявлених закономірностей на більшій вибірці пацієнтів, а також порівняння їх показників із даними осіб без діабету, підібраними за віком та статтю. Також цікавим буде вивчення статусу вітаміну D, паратгормону у хворих на цукровий діабет, та пошук зв'язків між їх рівнем і станом скелету за даними денситометрії.

**ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)**

1. Albright F, Reifenstein EC. *The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease* 1948: 32-40.
2. Vestergaard P. *Osteoporosis Intern* 2007; 4: 427-444.
3. Saller A, Maggi S, Romanato G, et al. *Aging Clin Exp Res* 2008; 4: 280-289.
4. Van Daele P, Stolk RP, Burger H, et al. *Ann Int Med* 1995; 6: 409-414.
5. Yaturu S, Humphrey S, Jain SK, Landry C. *Med Sci Monitor* 2008; 1: 5-9.
6. Ma L, Oei L, Jiang L, et al. *Eur J Epidemiol* 2012; 5: 319-332.
7. Sealand R, Razavi C, Adler RA. *Curr Diab Reports* 2013; 3: 411-418.
8. Hamilton E, Rakic V, Davis WA, et al. *Acta Diabetol* 2012; 2: 153-158.
9. Hadjidakis D, Raptis A, Sfakianakis M, et al. *J Diab Compl* 2006; 5: 302-307.
10. Lunt H, Florkowski C, Cundy T, et al. *Diab Res Clin Pract* 1998; 1: 31-38.
11. Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, et al. *Calcified Tiss Intern* 1996; 5: 316-319.
12. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 4: 1194-1202.
13. De Liefde I, Van der Klift M, De Laet C, et al. *Osteoporosis Intern* 2005; 12: 1713-1720.
14. Vashishth D. *Curr Osteoporosis Reports* 2007; 2: 62-66.
15. Tang S, Allen MR, Phipps R, et al. *Osteoporosis Intern* 2009; 6: 887-894.
16. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, et al. *Bone* 1993; 1: 29-33.
17. Bridges M, Moochhala S, Barbour J, Kelly C. *Acta Diabetol* 2005; 2: 82-86.
18. Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, et al. *J Cell Biochem* 2006; 3: 824-834.
19. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, et al. *J Bone Mineral Res* 2011; 5: 955-964.
20. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. *Hypertension* 2003; 6: 1183-1190.
21. Keizman D, Ish-Shalom M, Berliner S, et al. *J Neurol Sci* 2009; 1: 95-99.
22. Keizman ND, Smith T, Nicolson B, et al. *Arthrit Rheumatol* 2008; 6: 1854-1865.

СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТА 2 ТИПУ

Щубелка Х. М., Олексик О. Т., Ганич Т. М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна
kshchubelka@gmail.com

В статті висвітлені результати дослідження показників стану скелету, таких як мінеральна щільність кісткової тканини, Т-показників, Z-показників методом DXA scan (двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії) у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу. Пацієнти з ЦД 1 типу мають знижену мінеральну щільність кісткової тканини, Т-показники та Z-показники по центральному і периферичному скелету у порівнянні з хворими на ЦД 2 типу. Також встановлено, що мінеральна щільність кісткової тканини центрального і периферичного скелету, а також Т-показники є статистично значимо нижчими у групі жінок ніж у чоловіків з ЦД 2 типу. Показники тригліцеридів та загального холестерину позитивно корелюють з мінеральною щільністю кісткової тканини у всіх ділянках скелету у жінок з ЦД 2 типу, а сечова кислота корелює з мінеральною щільністю кісткової тканини у чоловіків.

Ключові слова: цукровий діабет, остеопенія, остеопороз.

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 И 2 ТИПА

Щубелка Х. М., Олексик О. Т., Ганич Т. М.

ГВУЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна
kshchubelka@gmail.com

В статье освещены результаты исследования показателей состояния скелета, таких как минеральная плотность костной ткани, Т-показателей, Z-показателей методом DXA scan (двухэнергетичной рентгеновской абсорбциометрии) у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Пациенты с СД 1 типа имеют пониженную минеральную плотность костной ткани, Т-показатели и Z-показатели по центральному и периферическому скелету по сравнению с больными СД 2 типа. Также установлено, что минеральная плотность костной ткани центрального и периферического скелета, а также Т-показатели являются статистически значимо ниже в группе женщин, чем у мужчин с СД 2 типа. Показатели триглицеридов и общего холестерина положительно коррелируют с минеральной плотностью костной ткани во всех участках скелета у женщин с СД 2 типа, а мочева кислота с минеральной плотностью костной ткани у мужчин с СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеопения, остеопороз.

CONDITION OF BONE TISSUE IN DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND TYPE 2

K. M. Shchubelka, O. T. Oleksyk, T. M. Hanych

SHEE «Uzhhorod National University», Uzhhorod, Ukraine

kshchubelka@gmail.com

Article contains results of study of BMD (bone mineral density), T-scores, Z-scores by the method of DXA scan (dual-energy X-ray absorptiometry) in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Findings show that patients with DM type 1 have lower BMD in the central and peripheral skeleton in comparison with patients with DM type 2. Also, women with DM type 2 have lower BMD and T-scores than men. Levels of triglycerides and total cholesterol positively correlated with BMD in all skeletal sites in women with DM type 2. Uric acid positively correlated with BMD in all sites of skeleton in men with DM type 2.

Key words: diabetes mellitus, osteopenia, osteoporosis.