

Орленко В.Л.¹ , Тронько М.Д.¹ , Єлізарова О.Т.² ¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна² ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ, Україна

Клінічні особливості й фактори ризику діабет-асоційованих остеоартритів

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(2):130-137. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201298

Резюме. Актуальність. На сьогодні дані стосовно ролі різних факторів ризику в розвитку ураження суглобів у хворих на цукровий діабет (ЦД) украй суперечливі. Особливо багато питань залишається щодо клінічних проявів цього ускладнення, адже розвиток діабетичних артропатій є складним і багатограним процесом, який залежить від типу ЦД. **Метою дослідження** було вивчення клінічних особливостей діабетичних артропатій і встановлення вірогідних факторів ризику ураження суглобів у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів. **Матеріали та методи.** Обстежено 556 пацієнтів, які були розподілені на групи за типом ЦД, наявністю й ступенем тяжкості діабетичної артропатії. Діагностика артропатій проводилась за допомогою рентгенологічного методу й ультразвукового дослідження суглобів. **Результати.** У групі хворих на ЦД 1-го типу артропатію було діагностовано в 185 (74,5 %) пацієнтів, серед хворих на ЦД 2-го типу ураження суглобів виявлено у 241 (78,2 %) особи. Встановлено, що в переважній більшості хворих на ЦД обох типів артропатія локалізувалась у суглобах верхніх кінцівок. Частіше в патологічний процес були залучені невеликі дистальні або проксимальні суглоби кисті й один із великих суглобів. Для хворих на ЦД 1-го типу характерний олігоартрит, тоді як у хворих на ЦД 2-го типу частіше трапляється поліартрит ($t = 4,88$, $p \leq 0,001$). Встановлено, що ймовірність розвитку артропатії у хворих на ЦД 1-го типу вірогідно підвищується після 35 років, при індексі маси тіла (ІМТ) понад 25,0 кг/м², рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) понад 8,0 % і тривалості ЦД понад 28 років. У хворих на ЦД 2-го типу ймовірність розвитку артропатії підвищується у пацієнтів віком 61 рік і старше, при рівні HbA1c понад 8,2 %, ІМТ 27,9 кг/м² і вище й тривалості ЦД понад 14 років. **Висновки.** Заходи профілактики діабетичної артропатії повинні базуватися на підтриманні цільових рівнів HbA1c менше за 8 % для хворих на ЦД 1-го типу і 8,2 % — для хворих на ЦД 2-го типу та ІМТ не вище від 25,0 кг/м² для пацієнтів з ЦД 1-го типу і 27,8 кг/м² — для пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет; діабет-асоційований остеоартрит; суглоби; артропатія

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) у наш час залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем у зв'язку з прогресуючим зростанням захворюваності й інвалідизації хворих працездатного віку. Одним з тяжких, але маловивчених ускладнень ЦД є ураження кістково-суглобової системи. Діабетичні артропатії — це запальні і/або дегенеративно-дистрофічні зміни структурних елементів суглобів на тлі основного захворювання, що спочатку призводять до обмеження рухливості, а зго-

дом — 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 й діагностики діабетичних артропатій. Особливо багато питань стосується клінічних проявів цього ускладнення у хворих на ЦД як 1-го, так і 2-го типів, адже розвиток діабетичних артропатій є складним і багатограним процесом [3]. Висока коморбідність обох захворювань доведена в численних рандомізованих дослідженнях останніх років [4, 5].

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Орленко Валерія Леонідівна, кандидат медичних наук, завідувач науково-дослідного відділення амбулаторно-профілактичної допомоги хворим на ендокринні порушення, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: orleva@ukr.net

For correspondence: Orlenko Valeriia, MD, PhD, Head of the scientific advisory department of ambulatory and preventive care in patients with endocrine disorders, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: orleva@ukr.net

Full list of author information is available at the end of the article.

ЦД і остеоартрит (ОА) є поширеними захворюваннями, пов'язаними зі спільними для них факторами ризику й ускладненнями. Хоча дуже часто можна зустріти суперечливі висновки стосовно ролі різних факторів ризику в розвитку ураження суглобів у хворих на ЦД [6]. Крім того, основні дослідження стосувалися колінних і кульшових суглобів [1, 9, 10], рідше — суглобів кисті [11, 12].

Інші фактори, такі як вік, етнічна приналежність, стать, індекс маси тіла (ІМТ), артеріальна гіпертензія, нейропатія і дисліпідемія, які впливають як на ЦД, так і на ОА, не були повністю вивчені [13, 14]. Слід відзначити, що донедавна ЦД не вважався чинником ризику розвитку ОА, якщо не зважати на роль ЦД у розвитку артропатій, які об'єднують не лише ОА, але й інші форми ураження суглобів (тугорухливість суглобів, артрити тощо) [6, 15]. Роль ожиріння в розвитку ОА не викликала сумнівів, при цьому відзначалося саме підвищення навантаження на несучі суглоби, зокрема колінні; при цьому зв'язку надмірної маси тіла із розвитком ОА не виявляли [16, 17]. Водночас у хворих на ЦД віком понад 60 років відзначався розвиток ОА проксимальних і дистальних міжфалангових суглобів кисті, які не несуть великого навантаження при надлишку маси тіла, тому припускається, що можуть бути задіяні й інші механізми розвитку ураження суглобів.

Вважають, що тривала гіперглікемія сприяє глікуванню протеїнів, оксидативному стресу, токсичному впливу й призводить до ураження суглобів [18, 19]. У наш час встановлено значення ЦД як незалежного фактора (без ожиріння) в розвитку дегенеративно-дистрофічних змін суглобів [20, 21]. ОА на тлі ЦД перебігає у вигляді поліартрозу не тільки зі стартовою, а й з ранковою скутістю, характеризується частотою і клініко-рентгенологічними ознаками тяжкості ураження більшості кісткових зчленувань, поєднується з остеохондрозом хребта і спондилоартрозом, залежить від показників інсулінемії і глікованого гемоглобіну (HbA1c) у крові. ЦД 1-го типу частіше асоціюється з розвитком тендовагінітів, ентезопатій і лігаментозу, ЦД 2-го типу — з розвитком гонартрозу й коксартрозу, остеокістозу й субхондрального склерозу, причому вираженість синовіту взаємопов'язана з ретино- і нефропатією, а утворення остеофітів — із периферичною полінейропатією і макроангіопатією [22, 23].

Отже, ЦД у хворих на ОА є додатковим патогенетичним чинником, що обтяжує клінічні прояви ОА, сприяє його прогресуванню, поглиблює рентгенологічні зміни суглобово-кісткових структур і погіршує результати лікування. ЦД вносить у клінічну картину ОА більшу вираженість дегенерації хрящової тканини, періартрикулярний запальний процес, зниження працездатності м'язів, що пов'язано з розвитком пізніх діабетичних ускладнень (мікро- і макроангіопатії, сенсомоторної нейропатії). Однак слід відзначити, що на даний час не проведено достатньої кількості досліджень, які могли б виявити основні клінічні особливості перебігу артропатій і виділити основні фактори ризику ураження суглобів залежно від типу ЦД.

Метою нашого дослідження було вивчення клінічних особливостей діабетичних артропатій і встановлення вірогідних факторів ризику ураження суглобів у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 556 пацієнтів, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Розробити алгоритм діагностики судинних уражень у хворих з підвищеною масою тіла й ожирінням на тлі порушення вуглеводного обміну». Протягом дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (від 04.04.1997), ГСР (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 добровільно підписали інформовану згоду на 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).

Для досягнення мети дослідження статистичний аналіз було виконано окремо для груп пацієнтів із ЦД 1-го (248 осіб) і 2-го типу (308 осіб). Відсоткове співвідношення чоловіків/жінок у групі з ЦД 1-го типу становить 46,4/53,6; у групі з ЦД 2-го типу — 47,4/52,6. У групу пацієнтів з ураженими суглобами включено 426 осіб (195 чоловіків і 231 жінка), у групу без ураження — 130 осіб (66 чоловіків і 64 жінки). У відсотковому вираженні співвідношення чоловіків/жінок у групі з артропатією становило 45,8/54,2; у групі без артропатії — 50,8/49,2; не було статистично вірогідних відмінностей ($p > 0,3$), що свідчить про однорідність груп за гендерною ознакою, а також про те, що фактор «стать» не належить до прогностичних критеріїв імовірності розвитку артропатії.

Пацієнти з ЦД 1-го типу мають значимо нижчий вік та ІМТ, а також значимо довший перебіг ЦД, ніж пацієнти з ЦД 2-го типу ($p < 0,001$). Статистично вірогідних відмінностей за віком, тривалістю перебігу ЦД та ІМТ за гендерними ознаками не визначено ($p > 0,1$). Розподіл пацієнтів за градаціями ІМТ показав, що при ЦД 1-го типу 45,1–49,0 % хворих мають ІМТ 25,0–29,9 кг/м², 32,0–36,3 % хворих мають ІМТ \leq 24,9 кг/м², а ІМТ понад 30,0 кг/м² визначено у 18,6–19,0 % пацієнтів. Вірогідних відмінностей між частками чоловіків і жінок не визначено ($p = 0,804$).

У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу переважають хворі зі значенням ІМТ понад 30,0 кг/м², частка яких становить 59,5–63,6 %, а найменшою є частка хворих з ІМТ \leq 24,9 кг/м². Вірогідних відмінностей між кількістю чоловіків і жінок не виявлено ($p = 0,309$). Ураження нирок визначено у 280 осіб вибірки, що становить 62,4 %. Частка хворих з ураженням нирок коливається у даній вибірці від 61,1 до 65,0 % і не залежить від типу ЦД ($\chi^2 = 0,4$; $p = 0,553$) і статі ($p = 0,990$).

У комплекс досліджень входили традиційні клінічні тести. Функція нирок оцінювалася за швидкістю клубочкової фільтрації за формулою СКД EPI. Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених пацієнтів оцінювали за рівнем HbA1c, який визначали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою. Компенсацію ЦД реєстрували при рівні HbA1c до 7 %. Наявність і ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за даними рентгенологічного й ультразвукового дослідження суглобів, методикою і класифікацією A. Rosenbloom (1982).

Для статистичного аналізу даних були використані дисперсійний (ANOVA) аналіз, аналіз таблиць спряженості, кореляційний аналіз, логіт-регресійний аналіз (logit model) з використанням програми Statistica v.8.0 і Stata v.13.0.

ROC (receiver operating characteristic) аналіз і розрахунок співвідношення шансів (odds ratio — OR) за окремими показниками проведено за допомогою програми Medcalc v. 19.1.6.

Результати

У групі хворих на ЦД 1-го типу артропатія діагностована в 185 (74,5 %) пацієнтів, у хворих на ЦД 2-го типу ураження суглобів виявлено у 241 (78,2 %) особи. Розподіл за стадіями захворювання наведений у табл. 1.

Як видно з табл. 1, у переважної більшості хворих на ЦД обох типів було діагностовано другу стадію артропатії, тобто в патологічний процес були залучені невеликі дистальні або проксимальні суглоби кисті й один із великих суглобів.

Нами проаналізовано локалізацію артропатій у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів. Встановлено, що в переважної більшості хворих на ЦД обох типів артропатія локалізувалась у суглобах верхніх кінцівок. Так, суглоби кисті були уражені в 115 (62,1 %) хворих на ЦД 1-го типу і 193 (80,1 %) хворих на ЦД 2-го типу. Серед хворих на ЦД 1-го типу приблизно в однакової кількості хворих діагностовано ураження плечових — 54 (29,2 %), колінних — 52 (28,1 %), суглобів шийного відділу хребта — 53 (28,6 %), у значно меншій кількості пацієнтів артропатія була локалізована в променевоzap'ястному — 35 (18,9 %), гомілковостопному — 30 (16,2 %) і кульшовому — 18 (9,7 %) суглобах. У хворих на ЦД 2-го типу після суглобів кисті артропатія найчастіше виявлялася в колінних — 74 (30,7 %), плечових — 49 (20,3 %), кульшових — 48 (19,9 %) суглобах, рідше в патологічний процес були залучені гомілковостопний суглоб — 30 (16,2 %) і суглоби шийного відділу хребта — 32 (13,2 %).

Середня сумарна кількість уражених суглобів у хворих на ЦД 2-го типу була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів із ЦД 1-го типу ($66,40 \pm 3,18$ проти $47,50 \pm 2,21$ ($t = 4,88$, $p \leq 0,001$)). Отже, метаболічні зміни, характерні для ЦД 2-го типу, є важливою складовою патогенетичних змін, що призводять до ураження суглобів. Коморбідність ЦД 2-го типу і ОА є надзвичайно високою і, за даними різних авторів, становить до 45–55 % [4].

Аналіз кількості уражених суглобів у кожного хворого виявив, що моноартрит був характерний лише для 12 (6,5 %) хворих на ЦД 1-го типу та 22 (9,1 %) хворих на

ЦД 2-го типу. У більшій кількості хворих на ЦД 1-го типу виявлений олігоартрит — 119 (64,3 %) проти 123 (42,8 %) хворих на ЦД 2-го типу. Поліартрит діагностований переважно у хворих на ЦД 2-го типу — у 116 (48,1 %) проти 54 (29,2 %) пацієнтів із ЦД 1-го типу відповідно.

Отже, у хворих на ЦД 1-го типу переважає олігоартрит, тоді як хворим на ЦД 2-го типу більш притаманний поліартрит, трохи рідше трапляється олігоартрит.

Клінічні прояви запального процесу — припухлість, гіперемія, гіпертермія в ділянці уражених суглобів — виявлено лише у 18 хворих (9,7 %) на ЦД 1-го типу і 21 (8,7 %) хворого на ЦД 2-го типу. Шкіра в цих випадках була набряклою, напруженою, мала синювато-багровий відтінок. Оскільки лише до 10 % хворих на ЦД обох типів мали характерні ознаки запалення, можна зробити висновок, що для більшості хворих на ЦД обох типів з артропатіями класичні ознаки запалення не характерні.

У 32 (17,2 %) пацієнтів з ЦД 1-го типу й 47 (19,5 %) хворих на ЦД 2-го типу зміни в суглобах були асиметричними. У переважної більшості хворих виявлені симетричні зміни в суглобах, це свідчить про системність процесів розвитку остеоартриту, що пов'язано саме з метаболічними порушеннями, притаманними ЦД.

Нами проведено дослідження ймовірності розвитку ураження суглобів у пацієнтів з ЦД під впливом таких факторів, як вік, стать, тривалість перебігу ЦД, ступінь компенсації ЦД і наявність ураження нирок, а також визначено їх прогностичну цінність.

Встановлено, що за наявності артропатії середні значення вищезазначених показників вищі, ніж за її відсутності (табл. 2). Так, у групі пацієнтів із ЦД 1-го типу за наявності артропатії вік хворих більший на 13,1 % ($t = 3,6$; $p < 0,001$), тривалість ЦД — на 15,3 % ($t = 2,4$; $p < 0,05$), ІМТ — на 6,0 % ($t = 2,6$; $p < 0,05$), рівень HbA1c — на 8,0 % ($t = 4,3$; $p < 0,001$).

У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу за наявності артропатії вік хворих більший на 6,1 % ($t = 3,3$; $p < 0,001$), тривалість ЦД — на 14,7 % ($t = 2,0$; $p < 0,05$), ІМТ — на 7,0 % ($t = 2,7$; $p < 0,01$), рівень HbA1c — на 5,5 % ($t = 3,7$; $p < 0,001$). Середні рівні глюкози натще й глюкози після їжі статистично не відрізняються між групами з різним типом ЦД і не залежать від наявності/відсутності артропатії.

Відмінності середніх значень таких показників, як вік, тривалість ЦД, ІМТ і HbA1c, між групами з різним ступенем артропатії і її відсутністю вивчали за допомогою проведення дисперсійного аналізу. Віковий діапазон у пацієнтів із ЦД 1-го типу — від 22 до 74 років, а в пацієнтів із ЦД 2-го типу — від 33 до 79 років.

Таблиця 1. Розподіл хворих на цукровий діабет за стадіями артропатії

Стадії артропатії	ЦД 1-го типу		ЦД 2-го типу	
	n (абс.)	%	n (абс.)	%
I	57	30,8	55	22,8
II	80	43,3	132	54,8
III	48	25,9	54	22,4

За даними дисперсійного аналізу отримано відмінності середнього віку у хворих із різними стадіями артропатії як у групі з ЦД 1-го типу ($F = 3,9$; $p < 0,01$), так і в групі з ЦД 2-го типу ($F = 6,2$; $p < 0,001$). Але більш детальний аналіз показав, що в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу з відсутністю артропатії вік значимо нижчий, ніж у групах з першою ($p = 0,014$), другою ($p = 0,003$) і третьою стадіями артропатії ($p = 0,007$). У пацієнтів з першою і другою, а також другою і третьою стадіями статистично значущих відмінностей не визначено ($p > 0,7$).

У пацієнтів із ЦД 2-го типу встановлено відмінності середнього віку пацієнтів без артропатії від середнього віку хворих у групах з першою ($p = 0,021$), другою ($p = 0,013$) і третьою стадіями артропатії ($p < 0,001$), а також пацієнтів із другою і третьою стадіями артропатії ($p = 0,011$). У пацієнтів із першою і другою стадіями статистично значущих відмінностей не визначено ($p > 0,7$).

Тривалість ЦД у пацієнтів із першим типом була в інтервалі від одного до 43 років, а в пацієнтів із ЦД 2-го типу — від одного до 39 років. За даними дисперсійного аналізу отримано відмінності середнього віку у хворих із різними стадіями артропатії як у групі з ЦД 1-го типу ($F = 2,8$; $p < 0,05$), так і в групі з ЦД 2-го типу ($F = 4,2$; $p < 0,01$).

За результатами детального апостеріорного аналізу в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу відмінності середніх значень ІМТ визначені між групами пацієнтів з відсутністю артропатії і групами з другою ($p = 0,047$) і третьою ($p = 0,002$) її стадіями. Показники груп з відсутністю артропатії і з першою стадією ($p = 0,249$), а також першою і другою ($p = 0,485$), другою і третьою ($p = 0,167$) стадіями артропатії статистично не відрізняються.

Подібні тенденції визначені і для групи пацієнтів із ЦД 2-го типу. Відмінності середніх значень ІМТ визначені між групами пацієнтів з відсутністю артропатії і групами з другою ($p = 0,002$) і третьою ($p = 0,025$) стадіями артропатії. Показники груп з відсутністю артропатії і з першою стадією ($p = 0,211$), а також першою і другою ($p = 0,105$), другою і третьою ($p = 0,721$) стадіями артропатії статистично не відрізняються.

Діапазон показника HbA1c у пацієнтів з ЦД 1-го типу становить від 5,4 до 14,0 %, у пацієнтів з ЦД 2-го типу — від 5,4 до 11,8 %. У групі пацієнтів із ЦД 1-го

типу визначене значиме підвищення показника залежно від наявності й стадії артропатії: від $7,6 \pm 0,1$ % за відсутності артропатії до $8,8 \pm 0,2$ % за наявності третьої стадії ($F = 9,6$; $p < 0,001$). Відповідні показники в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу становлять $7,7 \pm 0,1$ % і $8,5 \pm 0,1$ % відповідно.

Оскільки фактор «ураження нирок» має якісне значення, для оцінки відмінностей часток хворих із різними стадіями артропатії був застосований аналіз таблиць спряженості. Встановлено відмінності часток хворих з відсутністю артропатії і з різними стадіями артропатії в групах пацієнтів з наявністю й відсутністю ураження нирок як у групі пацієнтів із ЦД 1-го типу ($\chi^2 = 11,7$; $p < 0,01$), так і в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу ($\chi^2 = 8,8$; $p < 0,05$).

Аналіз даних показав, що з наявністю ураження нирок підвищується частка хворих зі збільшенням ступеня ураження суглобів як у групі пацієнтів із ЦД 1-го типу ($r = 0,23$; $p < 0,001$), так і в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу ($r = 0,16$; $p < 0,05$). Встановлено, що середні рівні показників «вік», «тривалість ЦД», «ІМТ» і «HbA1c» у пацієнтів із ЦД підвищуються залежно від ступеня ураження суглобів і значимо відрізняються залежно від наявності/відсутності артропатії. Тобто ці фактори потенційно можна використовувати для прогнозування розвитку ураження суглобів у хворих на ЦД. Також фактором ризику розвитку ураження суглобів визначено ураження нирок. Фактор «стать» не є значущим у визначенні ймовірності розвитку артропатії в пацієнтів із ЦД.

Рівні показників, що приводять до підвищення ймовірності розвитку артропатії, розраховано за допомогою ROC-аналізу. Значимий критерій поділу відповідає значенню показника в точці з максимальним значенням площі під ROC-кривою — AUC (area under ROC curve), адже чим вище показник AUC, тим якісніше діє класифікатор. Значення AUC менше за 0,5 не береться до уваги, оскільки відповідає звичайному вгадуванню.

На рис. 1 подані ROC-криві та значення AUC щодо підвищення ймовірності розвитку артропатії.

Проведення ROC-аналізу дозволило визначити, що в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу ймовірність розвитку артропатії підвищується при віці пацієнта понад 35 років, рівні HbA1c понад 8,0 %, ІМТ понад 25,0 кг/м² і тривалості ЦД понад 28 років.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за типом ЦД, ураженням суглобів, віком, тривалістю ЦД, рівнями ІМТ і HbA1c ($M \pm m$)

Показники	ЦД 1-го типу				ЦД 2-го типу			
	Артропатія		t	p	Артропатія		t	p
	Відсутня	Наявна			Відсутня	Наявна		
Вік	36,7 ± 1,3	42,2 ± 0,8	-3,6	0,001	59,2 ± 1,0	63,1 ± 0,5	-3,3	0,001
Тривалість ЦД	18,0 ± 1,2	21,3 ± 0,7	-2,4	0,019	12,1 ± 0,9	14,2 ± 0,5	-2,0	0,050
ІМТ, кг/м ²	25,3 ± 0,5	26,9 ± 0,3	-2,6	0,011	29,3 ± 0,7	31,5 ± 0,4	-2,7	0,009
HbA1c, %	7,6 ± 0,1	8,3 ± 0,1	-4,3	0,001	7,7 ± 0,1	8,1 ± 0,1	-3,7	0,001
Глюкоза натще, ммоль/л	9,5 ± 0,6	9,8 ± 0,4	-0,4	0,688	8,4 ± 0,3	8,1 ± 0,2	0,6	0,526
Глюкоза після їди, ммоль/л	11,5 ± 0,7	11,0 ± 0,4	0,6	0,549	10,3 ± 0,4	9,8 ± 0,3	1,1	0,268

У хворих на ЦД 2-го типу ймовірність розвитку артропатії підвищується у віці пацієнта 61 рік і старше, при рівні HbA1c понад 8,2 %, ІМТ 27,9 кг/м² і вище й тривалості ЦД понад 14 років.

Оцінку шансів ймовірності розвитку артропатії при сукупній дії визначених факторів (стать, вік, тривалість ЦД, ІМТ, рівень HbA1c, ураження нирок) без урахування їх критичних рівнів проводили за допомогою побудови логіт-регресійних моделей. У табл. 3 і 4 подані коефіцієнти створеної моделі й відношення шансів розвитку артропатії. При розрахунку моделей був використаний квазі-ньютонівський метод аналізу.

Для групи пацієнтів із ЦД 1-го типу шанси розвитку артропатії підвищуються при збільшенні віку пацієнта (OR = 1,07; довірчий інтервал (ДІ) 1,01–1,13), ІМТ (OR = 1,27; ДІ 1,10–1,47), HbA1c (OR = 1,60; ДІ 1,05–2,43), а також при ураженні нирок (OR = 3,05; ДІ 1,17–7,94). Модель вірогідна ($\chi^2 = 49,9$; $p < 0,001$) і скоригована за статтю й тривалістю ЦД. Чутливість моделі становить 68,4 %, специфічність — 73,7 %.

При ЦД 2-го типу підвищення віку пацієнтів збільшує шанси розвитку артропатії на 5,0 % (OR = 1,05; ДІ 1,01–1,10), підвищення ІМТ — на 8,0 % (OR = 1,08; ДІ 1,01–1,15), підвищення рівня HbA1c — на 56,0 % (OR = 1,56; ДІ 1,07–2,28), а ураження нирок — у 2,1 раза (OR = 2,10; ДІ 1,07–4,12). Модель вірогідна ($\chi^2 = 32,2$; $p < 0,001$) і скоригована за статтю і тривалістю ЦД. Чутливість моделі становить 67,7 %, специфічність — 82,3 %.

Обговорення

Згідно з отриманими нами даними, діабетичні артропатії виявляються з високою частотою як при ЦД 1-го, так і при ЦД 2-го типу. При ЦД 2-го типу діабетична ОА виявлена у віковій групі після 60 років, що збігається з даними літератури й асоціюється з віковими змінами гормонального статусу.

У той же час привертає увагу той факт, що в пацієнтів із ЦД 1-го типу діабетична ОА розвивається значно раніше, у період активної працездатності, що може стати причиною зниження якості життя хворих і зрештою призвести до ранньої непрацездатності.

Остеоартропатії в пацієнтів при обох типах ЦД розвиваються на тлі тривалого перебігу й незадовільної компенсації ЦД. Відомо, що при ЦД виникають метаболічні зміни, які сприяють ураженню суглобів. І саме рівень HbA1c 8 % є граничним, за нашими даними, для розвитку артропатії. Це збігається з даними інших досліджень стосовно значного підвищення рівня ускладнень ЦД саме у хворих із декомпенсованим ЦД, коли HbA1c перевищує 8 % [24, 25].

Аналіз локалізації задіяних у патологічний процес суглобів встановив, що у хворих на ЦД 2-го типу відсоток ураження дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів кисті є вищим (80,1 % проти 62,1 %), ніж у хворих на ЦД 1-го типу. Встановлено, що характерною особливістю хворих на ЦД обох типів є локалізація патологічного процесу саме у верхніх кінцівках.

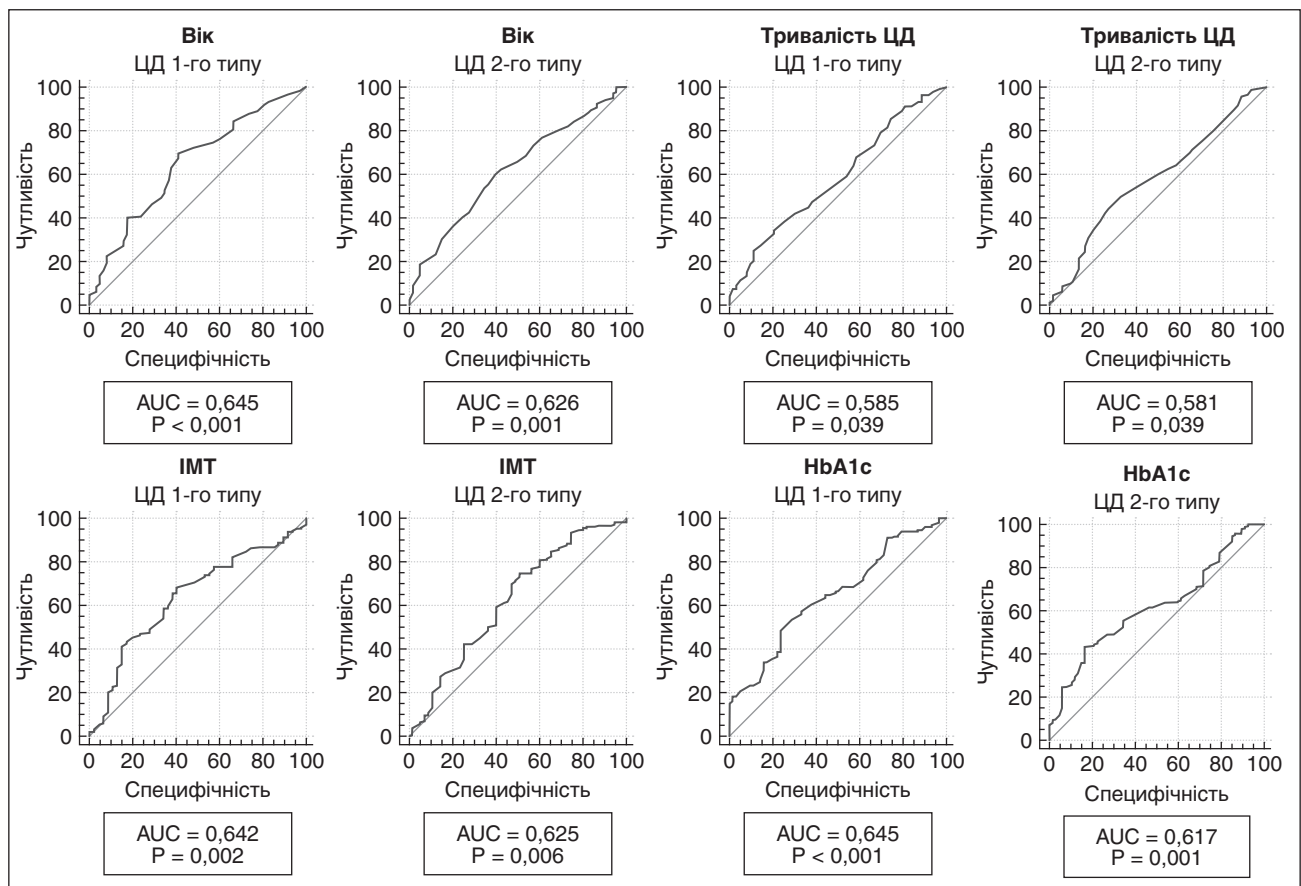


Рисунок 1. Характеристики бінарної класифікації факторів підвищення ймовірності розвитку артропатії за результатами проведення ROC-аналізу

У хворих на ЦД 1-го типу така особливість описана вже досить давно [2], діабетична хайропатія розглядається як специфічне ускладнення ЦД 1-го типу, а от щодо хворих на ЦД 2-го типу вважалося, що в патологічний процес в основному залучені великі опорні суглоби. І тільки дослідження останніх років довели [23–26], що ураження суглобів верхніх кінцівок також є патогномонічним для хворих на ЦД 2-го типу. Адже саме біохімічні особливості, характерні для інсуліно-резистентності, ожиріння, призводять до неспецифіч-

ного низькоградієнтного запалення на тлі активації прозапальних цитокінів і металопротеаз і сприяють розвитку так званого метаболічного фенотипу остеоартриту, характерного для ЦД 2-го типу, з ураженням переважно суглобів верхніх кінцівок.

Друге місце у хворих на ЦД 2-го типу серед суглобів-мішеней посідають колінні суглоби. І тут відіграє роль, на нашу думку, механічний вплив на основні опорні суглоби, що посилюється при підвищеній масі тіла й ожирінні. Механорецептори, які у великій кількості

Таблиця 3. Характеристики логіт-регресійної моделі предикторів розвитку артропатії в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу

Характеристики моделі	Константа	Фактори					
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	НbA1c	Ураження нирок
Оцінка (Estimate)	-12,29	0,07	0,28	0,03	0,24	0,47	1,12
Стандартна похибка (Standard Error)	2,82	0,03	0,45	0,04	0,07	0,21	0,48
t	-4,36	2,28	0,64	0,69	3,25	2,19	2,30
p-level	0,000	0,024	0,524	0,492	0,001	0,030	0,022
-95% CL	-17,86	0,01	-0,60	-0,05	0,09	0,05	0,16
+95% CL	-6,72	0,12	1,17	0,10	0,38	0,89	2,07
Wald's Chi-square	18,97	5,19	0,41	0,47	10,59	4,78	5,31
p-level	0,000	0,023	0,523	0,491	0,001	0,029	0,021
Odds ratio (unit ch)	0,000005	1,07	1,33	1,03	1,27	1,60	3,05
-95% CL	0,0000002	1,01	0,55	0,95	1,10	1,05	1,17
+95% CL	0,001206	1,13	3,21	1,11	1,47	2,43	7,94
Odds ratio (range)		30,73	1,33	3,02	59,52	55,78	3,05
-95% CL		1,58	0,55	0,13	4,99	1,48	1,17
+95% CL		597,94	3,21	71,51	709,65	210,46	7,94

Таблиця 4. Характеристики логіт-регресійної моделі предикторів розвитку артропатії в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу

Характеристики моделі	Константа	Фактори					
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	НbA1c	Ураження нирок
Оцінка (Estimate)	-8,31	0,05	0,40	0,003	0,08	0,45	0,74
Стандартна похибка (Standard Error)	2,07	0,02	0,34	0,02	0,03	0,19	0,34
t	-4,01	2,23	1,16	0,14	2,34	2,32	2,16
p-level	0,000	0,027	0,248	0,891	0,020	0,021	0,032
-95% CL	-12,40	0,01	-0,28	-0,04	0,01	0,07	0,06
+95% CL	-4,23	0,09	1,07	0,05	0,14	0,82	1,42
Wald's Chi-square	16,07	4,96	1,34	0,02	5,47	5,36	4,66
p-level	0,000	0,026	0,246	0,891	0,019	0,021	0,031
Odds ratio (unit ch)	0,000245	1,05	1,49	1,00	1,08	1,56	2,10
-95% CL	0,000004	1,01	0,76	0,96	1,01	1,07	1,07
+95% CL	0,014574	1,10	2,92	1,05	1,15	2,28	4,12
Odds ratio (range)		10,07	1,49	1,13	6,47	14,39	2,10
-95% CL		1,30	0,76	0,19	1,34	1,49	1,07
+95% CL		77,72	2,92	6,85	31,16	139,13	4,12

ті присутні в хрящі, активуються, викликаючи синтез прозапальних цитокінів, що провокують синтез активних речовин і призводять до порушення ремоделювання хряща з переважанням катаболічних процесів і розвитком остеоартриту.

Висновки

Вікові зміни в суглобах за наявності цукрового діабету є значущим фактором розвитку ураження суглобів після 35 років у пацієнтів з ЦД 1-го типу й після 61 року в пацієнтів із ЦД 2-го типу. Також вагомим фактором ризику є тривалість ЦД та ураження нирок.

Керованими чинниками розвитку артропатії визначено підвищення рівня глікованого гемоглобіну й підвищення індексу маси тіла.

Заходи профілактики артропатії у хворих на ЦД повинні базуватися на підтриманні оптимального для компенсації ЦД рівня HbA_{1c} (менше за 8 %) та індексу маси тіла не вище від 25,0 кг/м² для пацієнтів із ЦД 1-го типу і 27,8 кг/м² — для пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000077. doi:10.1136/rmdopen-2015-000077.
- Larkin ME, Barnie A, Bruffett 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;70(8):1354–1356. doi:10.1136/ard.2010.146399.
- Williams MF, London DA, Husni EM, Navaneethan S, Kashyap SR. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):944–950. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.02.016.
- Rahman MM, Cibere J, Anis AH, Goldsmith CH, Kopec JA. Risk of Type 2 Diabetes among Osteoarthritis Patients in a Prospective Longitudinal Study. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:620920. doi:10.1155/2014/620920.
- Khor A, Ma CA, Hong C, Hui LL, Leung YY. Diabetes mellitus is not a risk factor for osteoarthritis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001030. doi:10.1136/rmdopen-2019-001030.
- Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):403–409. doi:10.2337/dc12-0924.
- Magnusson K, Hagen KB, Østerås N, Nordsletten L, Natvig B, Haugen IK. Diabetes is associated with increased hand pain in erosive hand osteoarthritis: data from a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(2):187–195. doi:10.1002/acr.22460.
- Alenazi AM, Alshehri MM, Alothman S, et al. The Association of Diabetes with Knee Pain Severity and Distribution in People with Knee Osteoarthritis using Data from the Osteoarthritis Initiative. *Sci Rep*. 2020;10(1):3985. doi:10.1038/s41598-020-60989-1.
- King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(6):841–850. doi:10.1016/j.joca.2015.03.031.
- Frey N, Hügle T, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Type II diabetes mellitus and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(9):1535–1540. doi:10.1016/j.joca.2016.04.005.
- Mota M, Panuş C, Mota E, et al. Hand abnormalities of the patients with diabetes mellitus. *Rom J Intern Med*. 2000;38-39:89–95.
- Kirkman MS. Osteoarthritis progression: is diabetes a culprit?. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(6):839–840. doi:10.1016/j.joca.2015.03.030.
- Alenazi AM, Alothman S, Alshehri MM, et al. The prevalence of type 2 diabetes and associated risk factors with generalized osteoarthritis: a retrospective study using ICD codes for clinical data repository system. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3539–3547. doi:10.1007/s10067-019-04712-0.
- Gokcen N, Cetinkaya Altuntas S, Coskun Benlidayi I, Sert M, Nazlican E, Sarpel T. An overlooked rheumatologic manifestation of diabetes: diabetic cheiroarthropathy. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):927–932. doi:10.1007/s10067-019-04454-z.
- Duclos M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: The weight of waist circumference. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(3):157–160. doi:10.1016/j.rehab.2016.04.002.
- Goyal A, Tiwari V, Gupta Y. Diabetic Hand: A Neglected Complication of Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2018;10(6):e2772. doi:10.7759/cureus.2772.
- Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1354–1356. doi:10.1136/ard.2010.146399.
- Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease?. *Joint Bone Spine*. 2013;80(6):568–573. doi:10.1016/j.jbspin.2013.09.007.
- Larkin ME, Barnie A, Bruffett BH, et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1863–1869. doi:10.2337/dc13-2361.
- Zyluk A, Puchalski P. Hand disorders associated with diabetes: a review. *Acta Orthop Belg*. 2015;81(2):191–196.
- Magnusson K, Bech Holte K, Juel NG, et al. Long term type 1 diabetes is associated with hand pain, disability and stiffness but not with structural hand osteoarthritis features - The Dialong hand study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177118. doi:10.1371/journal.pone.0177118.
- Nieves-Plaza M, Castro-Santana LE, Font YM, Mayor AM, Vilá LM. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(1):1–6. doi:10.1097/RHU.0b013e31827cd578.
- Al-Matubi HY, Hamdan F, Alhanbali OA, Oriquat GA, Salim M. Diabetic hand syndromes as a clinical and diagnostic tool for diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(2):225–229. doi:10.1016/j.diabres.2011.07.012.
- Gerrits EG, Landman GW, Nijenhuis-Rosien L, Bilo HJ. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: A minireview. *World J Diabetes*. 2015;6(9):1108–1112. doi:10.4239/wjcd.v6.i9.1108.
- Alabdali LAS, Jaeken J, Dinant GJ, Ottenheijm RPG. Awareness of limited joint mobility in type 2 diabetes in general practice in the Netherlands: an online questionnaire survey. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):98. doi:10.1186/s12875-019-0987-7.

Отримано/Received 16.01.2020

Рецензовано/Revised 14.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020 ■

Information about authors

Orlenko Valeriia, MD, PhD, Head of the scientific advisory department of ambulatory and preventive care in patients with endocrine disorders, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: orleva@ukr.net; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-8400-576X>

Tronko Mykola, MD, PhD, DSc, Professor, Full member of the NAMS of Ukraine, Director of the "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", e-mail: tronko.n@ukr.net; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

Yelizarova Olena, Senior researcher of the Laboratory of the social determinants of health "O.M. Marzeiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Science of Ukraine", e-mail: oelizarova1806@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-2860-9059>

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

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

² ГУ «Институт общественного здоровья им. О.М. Марзеева НАМН Украины», г. Киев, Украина

Клинические особенности и факторы риска диабет-ассоциированных остеоартритов

Резюме. Актуальность. В настоящее время данные о роли различных факторов риска в развитии поражения суставов у больных сахарным диабетом (СД) крайне противоречивы. Особенно много вопросов остается относительно клинических проявлений этого осложнения, ведь развитие диабетических артропатий является сложным и многогранным процессом, который зависит от типа СД. **Целью исследования** было изучение клинических особенностей диабетических артропатий и установление возможных факторов риска поражения суставов у больных СД 1-го и 2-го типов. **Материалы и методы.** Обследовано 556 пациентов, которые были разделены на группы по типу СД, наличию и степени тяжести диабетической артропатии. Диагностика артропатии проводилась с помощью рентгенологического метода и ультразвукового исследования суставов. **Результаты.** В группе больных СД 1-го типа артропатии были диагностированы у 185 (74,5 %) пациентов, среди больных СД 2-го типа поражение суставов выявлено у 241 (78,2 %) больного. Установлено, что у подавляющего большинства больных СД обоих типов артропатия локализовалась в суставах верхних

конечностей. Чаще всего в патологический процесс были вовлечены небольшие дистальные или проксимальные суставы кисти и один из крупных суставов. Для больных СД 1-го типа характерен олигоартрит, тогда как у больных СД 2-го типа чаще встречается полиартрит ($t = 4,88, p \leq 0,001$). Установлено, что вероятность развития артропатии у больных СД 1-го типа достоверно повышается после 35 лет, при индексе массы тела (ИМТ) более 25,0 кг/м², уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) более 8,0 % и длительности СД более 28 лет. У больных СД 2-го типа вероятность развития артропатии повышается у пациентов в возрасте 61 год и старше, при уровне HbA1c более 8,2 %, ИМТ 27,9 кг/м² и выше и продолжительности СД более 14 лет. **Выводы.** Профилактика диабетической артропатии должна базироваться на поддержании целевых уровней HbA1c менее 8 % для больных СД 1-го типа и 8,2 % — для больных СД 2-го типа и ИМТ не выше 25,0 кг/м² для пациентов с СД 1-го типа и 27,8 кг/м² — для пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабет-ассоциированный остеоартрит; суставы; артропатия

V.L. Orlenko¹, M.D. Tronko¹, O.T. Yelizarova²

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² State Institution "O.M. Marzeiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Clinical features and risk factors of diabetes-associated osteoarthritis

Abstract. Background. At present, data regarding the role of various risk factors for the development of joint damage in patients with diabetes mellitus (DM) are extremely controversial. Particularly many questions remain regarding the clinical manifestations of this complication, since the development of diabetic arthropathies is a complex and multifaceted process that depends on the type of DM. The purpose of our study was to investigate the clinical features of diabetic arthropathy and to identify plausible risk factors for joint damage in patients with type 1 and 2 DM. **Materials and methods.** Five hundred and fifty-six patients were divided into groups according to the type of DM, the presence and severity of diabetic arthropathy. Diagnosis of arthropathies was performed using the radiographic method and ultrasound of the joints. **Results.** In the group of patients with type 1 DM, arthropathy was diagnosed in 185 (74.5 %) cases, and in type 2 DM, joint lesions were detected in 241 (78.2 %) individuals. It was found that in the vast majority of patients with DM of both types, arthropathy was localized in the joints of the upper extremities. Most often, small distal

or proximal joints of the hand and one of the large joints were involved in the pathological process. Oligoarthritis is characteristic of patients with type 1 DM, whereas polyarthrit is more common in patients with type 2 DM ($t = 4.88, p \leq 0.001$). It was found that the risk of developing arthropathy in patients with type 1 DM increases significantly after 35 years, with body mass index (BMI) greater than 25.0 kg/m², HbA1c levels higher than 8.0 %, and DM duration over 28 years. In patients with type 2 DM, the likelihood of developing arthropathy is increased in patients aged 61 years and older, with HbA1c levels greater than 8.2 %, BMI of 27.9 kg/m² and above and the duration of diabetes more than 14 years. **Conclusions.** Preventive measures for diabetic arthropathy should be based on the maintenance of target HbA1c levels of less than 8 % for patients with type 1 DM and 8.2 % for people with type 2 DM, and BMI not higher than 25.0 kg/m² for individuals with type 1 DM and 27.8 kg/m² for those with type 2 DM.

Keywords: diabetes mellitus; diabetes-associated osteoarthritis; joints; arthropathy