УДК 616.72+616.379-008.64
https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.09

ЦИТОКІНОВІ ЛАНКИ ІМОНУРЕГУЛЯЦІЇ ДІАБЕТАСОЦІЙОВАНИХ ОСТЕОАРТРИТІВ

В.Л. Орленко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМНУ»

Резюме

Ураження суглобів у хворих на цукровий діабет (ЦД) є поширеним ускладненням і пов'язано з індукцією метаболічного запалення на тлі посилення катаболічних процесів у різних структурах суглоба.
Метою нашої роботи було дослідження рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих з діабетасоційованим остеоартритом.
Матеріали та методи. Обстежено 118 пацієнтів, які були розділені на групи за типом діабету, наявністю та ступенем тяжкості діабетичної артропатії. Вміст IL- 1α, IL –6, рецепторів до S IL – 6-R, ФНП-а, остеопротегерину (розчинного рецептора до ФНП-а) в сироватці крові визначали імуноферментним методом.
Результати. Серед обстежених хворих, діабетичну артропатію діагностовано більш, ніж у 70% хворих на ЦД обох типів. У пацієнтів з діабетичною артропатією вірогідно підвищені рівні ФНП-α (при ЦД 1 типу на 44,5%, при ЦД 2 типу на 42,9%) та його розчинного рецептора –остеопротегерину (при ЦД 1 типу на 74,1%, при ЦД 2 типу на 52,9% та IL –6 (при ЦД 1 типу на 52,1%, при ЦД 2 типу на 64,4%). Спостерігається прямий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості ураження суглобів і рівнем ФНП-α, остеопротегерином та IL –6. Для IL-1, рецепторів до S IL – 6-R таких змін не виявлено. Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника ФНП-а при ЦД 1 типу зростають у 1,7 (OR=1,70; ДІ 1,19-2,44) разів, при ЦД 2 типу – у 1,8 разів (OR=1,78; ДІ 1,21-1,2,61), при підвищенні IL-6 при ЦД 1 типу підвищуються в 1,5 (OR=1,47; ДІ 1,08-1,98) разів, при ЦД 2 типу – в 1,3 рази (OR=1,34; ДІ 1,03-1,74), при підвищеному рівні остеопротегерину зростають в 2,3 у хворих на ЦД 1 типу (OR=2,33; ДІ 1,42-3,82) та в 1,6 разів у пацієнтів з ЦД 2 типу (OR =1,55; ДІ 1,14-2,10).
Висновки. Таким чином, ФНП- а, остеопротегерин та IL-6 можуть слугувати маркерами наявності і прогресування ураження суглобів у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: **цукровий діабет, діабетична артропатія, суглоби, хондроцити, цитокіни.**

ВСТУП

Прогнозоване збільшення кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) та остеоартрит (ОА) забезпечує високу частоту їх коморбідного розвитку. Так, дослідження останніх років показали, що середня розповсюдженість ОА серед хворих на ЦД складає 29,5±1,2%, а ЦД в популяції хворих з ОА – 14,4±0,1%[1,2]. Встановлено, що гіперглікемія є основним тригером деградації суглобів при ОА [3,4]. Місцеве підвищення концентрації глюкози призводить до змін хрящової тканини за рахунок збільшення кінцевих продуктів підвищеного глікозилювання (AGEs), що, у свою чергу, стимулює хондроцити і синовіоцити виробляти продегенеративні (деструктивні) та прозапальні медіатори і змінювати якість субхондральної кісткової тканини. Зміни функції переносників глюкози на поверхні хондроцитів сприяє закріпленню руйнівних процесів. Крім того, гіперглікемія викликає стан слабко вираженого системного запалення, яке поглиблює перебіг ОА[5,6]. Нейротоксичність гіперглікемії призводить до нервово-м'язовій недостатності, що також обтяжує ОА, призводячи до дестабілізації суглобу [7]. Отже, ключову роль в процесі деградації хряща відіграють прозапальні цитокіни, які синтезуються і впливають на більшість клітин-мішеней, що знаходяться в суглобі,

вже на самій ранній стадії запалення. Серед багатьох представників цієї групи найбільше значення в патогенезі ОА досліджено для IL-1β, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-15, IL-17 і IL-18. Інтерлейкін-1 бета (IL-1β) вважається одним з ключових цитокінів, що беруть участь в патогенезі ОА. Він індукує запальні реакції і катаболічний ефект у суглобовому хрящі, субхондральній кістці, синовіальній оболонці, зв'язках та інших суглобових тканинах. Це один з 11 представників сімейства IL-1 синовіальної оболонки суглобів без клінічних ознак запалення. При ОА у пацієнтів посилюється експресія рецептору IL-1R1 на поверхні хондроцитів та фібробластоподібних синовіоцитів, а також значно підвищується локальна концентрація IL-1β [8,9]. А от дані стосовно впливу ІЛ-1-α на розвиток патології суглобів у хворих на ЦД вкрай суперечливі[10].

ФНП-α має рецептори на хондроцитах, є активатором запалення й тканинного пошкодження при ОА, стимулює синтез простагландинів, фактору активації тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеїназ, індукує синтез інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1,–6,–8 та ін.). ФНП-α стимулює проліферацію фібробластів і гальмує синтез колагену і протеогліканів. Біологічна дія TNF як запального цитокіну залежить від його концентрації в тканинах. При високих концентраціях TNF виступає в ролі медіатора пошкодження хрящової і кісткової тканини і розвитку системної запальної реакції [11,12].

ІЛ-6 впливає на резорбцію кісткової тканини, вивільнення матриксних металопротеаз, гальмує синтез протеогліканів і колагену хондроцитами [13]. Синтез IL-6 в тканинах ураженого суглоба зазвичай відбувається у відповідь на IL-1β і TNF-α і в основному здійснюється хондроцитами, остеобластами, макрофагами і адипоцитами [30]. Підвищення концентрації IL-6 спостерігається як в синовіальній рідині, так і в сироватці крові і позитивно корелює з інтенсивністю пошкоджень при рентгенологічних дослідженнях [14]. Існує два підтипи рецептора IL-6R, а саме, мембранна форма mIL-6R і розчинна sIL-6R Активність IL-6 реалізується за допомогою його високоафінного зв'язування з мембранним рецептором, який експресується на поверхні В-лімфоцитів та інших клітин, подальшого формування комплексу субодиниці gp80 IL-6R з гомодимером трансмембранної молекули gp130 та передачі сигналу всередину клітини. В результаті відбувається стимулювання металопротеаз з активацією катаболічних процесів у хрящі [15].

Структура суглоба в нормі та при патології залежить від щільно скоординованого взаємного міжклітинного зв'язку між остеобластами, що утворюють кістку і остеокластами, що руйнують кістки. Ключовий сигнальний шлях, який полегшує цю комунікацію, включає взаємодію рецепторного активатора ядерного фактора (NF) -kB (RANK), його обов'язкового партнера ліганда рецептора-активатора на остеокластах RANK Ligand (RANKL) і остеопротегерину (OPG), який належить до суперсімейства рецепторів фактору некрозу пухлини, 11b (Tnfrsf11b), інгібітор остеокластів, який діє як розчинна приманка-рецептор для RANKL. OPG, зв'язуючи RANKL, попереджує активуючий вплив останнього на RANK остеокластів, що знижує як остеокластогенез, так і резорбуючу функцію остеокластів. Останніми роками показано (Kwan TAN), що хондроцити експресують OPG, RANKL та RANKL [16]. Взаємодія між кістковою та суглобовою системою є вкрай залежною одна від одної. Є дані, що ініціальним патогенетичним чинником у розвитку остеоартриту є зміни в субхондральній кістці, а вже після розвиваються патологічні процеси в хрящі та навколосуглобових тканинах. Показано, що зниження співвідношення OPG та RANKL призводить до пошкодження як кістки, так і хряща. Ін'єкції OPG інтраартикулярно запобігають деградації хряща [17]. Але, якщо ми проаналізуємо дані стосовно рівня OPG у хворих на ЦД, вони вкрай неоднозначні. Все більше робіт з'являється, де демонструється підвищення рівня OPG у хворих на ЦД. Показано, що субхондральні кісткові остеобласти ОА людини мають аномальний рівень OPG та RANKL і, отже, змінене співвідношення OPG та RANKL, ініціює патологічні процеси в кістці та хрящі [18]. Істотна роль у патогенезі ОА належить зоні кальцинованого хряща, активація якої зв'язана з підвищенням OPG, може призводити до судинної інвазії і кальцифікації немінералізованого хряща.

Метою дослідження було дослідити рівень, IL – 1 альфа, IL – 6, рецепторів до S IL – 6-R, ФНП альфа, OPG у хворих з діабетичною артропатією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяло участь 118 пацієнтів (39 чоловіків та 79 жінок). Хворі були розподілені на групи, в залежності від типу ЦД, наявності та тяжкості діабетичної артропатії. З них, у 61 пацієнта був ЦД 1 типу (23 чоловіка та 38 жінок), у 57 – ЦД 2 типу (16 чоловіків та 41 жінка). Жінки переважали у обох групах ($p < 0,05$), проте відмінності між групами з ЦД за статтю несуттєві ($\chi^2=1,2$; $p=0,26$). Артропатія була діагностована у 90 (77,2%) хворих, відсутня – у 28 (22,8%). Наявність і ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за методикою A. Rosenbloom. Вміст ІЛ-6, ФНП-α, IL – 1α, S IL – 6-R, OPG у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за допомогою набору реагентів фірми «Diaclone» (Франція) та планшетного імуноферментного аналізатора Stat fax 3200 (США).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою методів варіаційної статистики стандартного пакета для статистичних підрахунків Statistica 5.0 Microsoft Office Excel 2003. У роботі наведені статистичні показники середніх величин

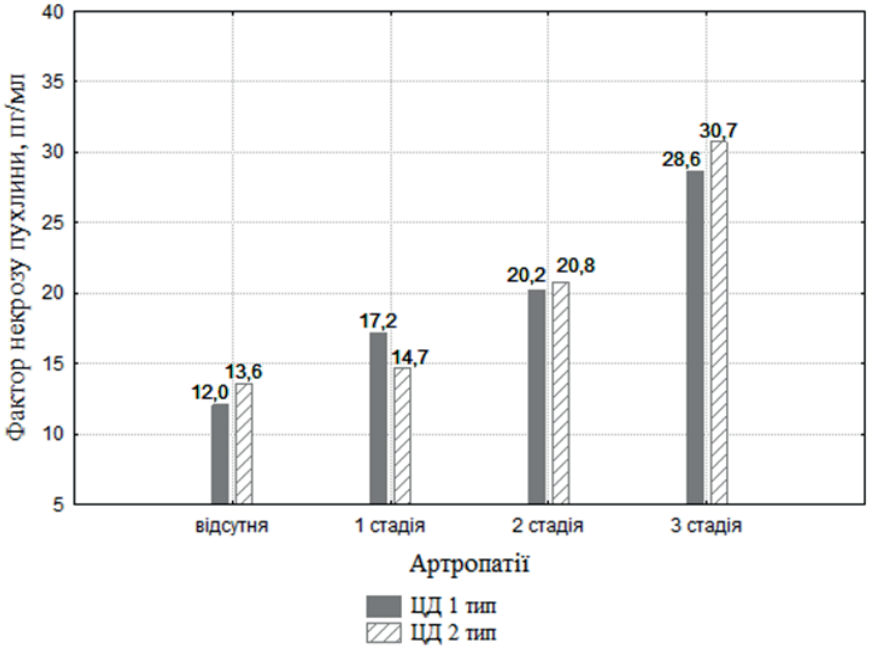
(що позначаються як M), а також середнє квадратичне відхилення (SD), стандартна помилка середньої величини (m). Для порівняння середніх абсолютних величин у різних досліджуваних групах застосовувався t-критерій Стьюдента. Різниця в отриманих результатах вважалась статистично достовірною при величині показника p≤0,05. Для аналізу даних також були використані кореляційний, дисперсійний однофакторний, множинний регресійний аналіз, а також дискримінантна статистика.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявлена у 75,4±5,5% хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у 77,2±5,6% (t=0.23; p > 0.1). Шанси на розвиток артропатії у чоловіків та жінок також рівні у хворих на ЦД як 1, так і 2 типів (OR=2,91; ДІ=0,80-10,68, p=0,106; OR=1,14; ДІ=0,34-3,75, p=0,833) відповідно.

У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника ФНП (рис. 1) при наявності артропатії вищий на 44,5%, ніж при її відсутності (t=5,2; p < 0,001). При ЦД 2 типу – на 42,9% (t=7,2; p < 0,001). При ЦД 1 типу встановлено відмінності середніх значень показника ФНП у пацієнтів без артропатії та при 1-й стадії (t=3,1; p < 0,01) та при 2-й і 3-й стадіях (t=2,4; p < 0,05). Між рівнями ФНП при 1-й та 2-й стадії достовірних відмінностей не виявлено (t=1,7; p=0,10). При ЦД 2 типу встановлено відмінності середніх значень показника ФНП у пацієнтів з 1-ю та 2-ю стадіями (t=3,6; p<0,01) та з 2-ю і 3-ю стадіями (t=4,4; p<0,001). Між рівнями ФНП при відсутності артропатії та 1-й стадії достовірних відмінностей не виявлено (t=0,96; p = 0,36).

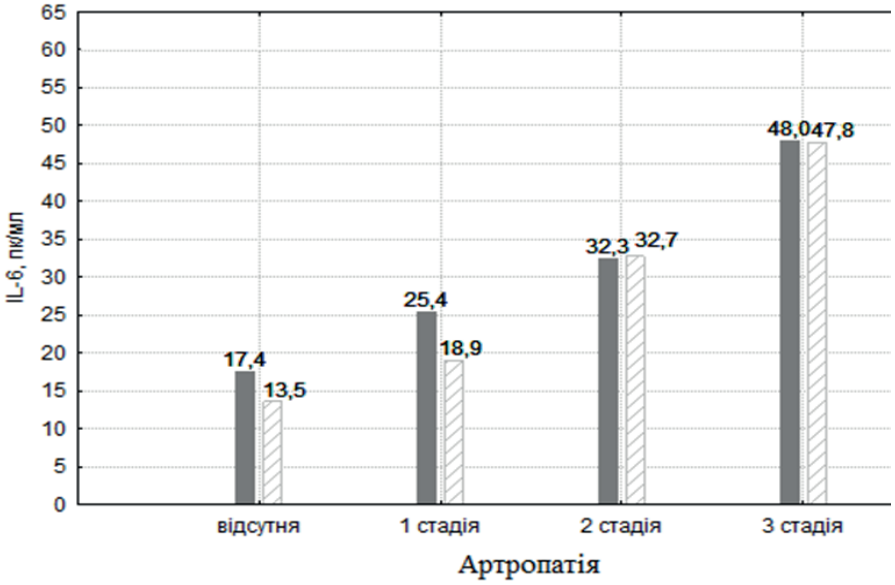
Логіт-регресійні моделі із залежною змінною ФНП та наявністю/відсутністю артропатії у якості незалежної змінної є статистично достовірними як для групи хворих з ЦД 1 типу (χ^2=27,2; p < 0,001), так і для групи хворих з ЦД 2 типу (χ^2=26,8; p < 0,001). Чутливість моделі для групи пацієнтів з ЦД 1 типу становила 53,3%, специфічність – 93,0%. Відповідні показники для групи пацієнтів з ЦД 2 типу складали 76,9% та 90,5%. Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника ФНП при ЦД 1 типу зростають у 1,7 (OR=1,70; ДІ 1,19-2,44) разів, при ЦД 2 типу – у 1,8 разів (OR=1,78; ДІ 1,21-1,2,61).



ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка	-95,00%	+95,00%
1 тип	15	артропатія відсутня	12,05	1,61	8,85	15,24
	12	1 стадія	17,16	1,80	13,59	20,73
	19	2 стадія	20,21	1,43	17,37	23,05
	12	3 стадія	28,63	1,80	25,05	32,20
2 тип	13	артропатія відсутня	13,59	1,73	10,16	17,02
	7	1 стадія	14,70	2,36	10,02	19,38
	18	2 стадія	20,78	1,47	17,86	23,69
	17	3 стадія	30,72	1,51	27,72	33,72

Рисунок 1. Розподіл середнього рівня ФНП за типом цукрового діабету та стадією артропатії, пг/мл.

Встановлено відмінності середнього рівня показника IL-6 в залежності від стадії артропатії (F=28,2; p < 0,001) (рис. 2). У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника IL-6 при наявності артропатії вищий на 52,1%, ніж при її відсутності (t=5,6; p < 0,001). При ЦД 2 типу – на 64,4% (t=7,3; p < 0,001). При ЦД 1 типу встановлено відмінності середніх значень показника IL-6 у пацієнтів без артропатії та при 1-й стадії (t=3,4; p < 0,05) та при 1-й і 3-й стадіях (t=2,8; p < 0,05). Між рівнями IL-6 при 1-й та 2-й, а також при 2-й та 3-й стадіях достовірних відмінностей не виявлено (t=1,8; p = 0,07 та t=1,9; p = 0,08). При ЦД 2 типу встановлено відмінності середніх значень показника IL-6 у пацієнтів без артропатії та з 1-ю стадією (t=2,6; p < 0,05), з 1-ю та 2-ю стадіями (t=3,9; p < 0,01) та з 2-ю і 3-ю стадіями (t=3,4; p < 0,01).



ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка	-95,00%	+95,00%
1 тип	10	артропатія відсутня	17,44	3,95	9,57	25,31
	6	1 стадія	25,43	5,10	15,27	35,60
	15	2 стадія	32,33	3,23	25,90	38,76
	11	3 стадія	47,98	3,77	40,47	55,48
2 тип	13	артропатія відсутня	13,54	3,47	6,64	20,45
	4	1 стадія	18,93	6,25	6,48	31,37
	11	2 стадія	32,73	3,77	25,22	40,23
	14	3 стадія	47,76	3,34	41,10	54,41

Рисунок 2. Розподіл середнього рівня IL-6 за типом цукрового діабету та стадією артропатії, пг/мл

Логіт-регресійні моделі з залежною змінною IL-6 та наявністю/відсутністю артропатії у якості незалежної змінної є також статистично достовірними як для групи хворих з ЦД 1 типу (χ^2=23,2; p < 0,001), так і для групи хворих з ЦД 2 типу (χ^2=29,6; p < 0,001). Чутливість моделі для групи пацієнтів з ЦД 1 типу становила 70,0%, специфічність – 90,6%. Відповідні показники для групи пацієнтів з ЦД 2 типу складали 92,3% та 86,2%.

Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника IL-6 при ЦД 1 типу зростають в 1,5 (OR=1,47; ДІ 1,08-1,98) разів, при ЦД 2 типу – у 1,3 рази (OR=1,34; ДІ 1,03-1,74). Достовірних логіт-регресійних моделей з показниками IL-1 IL-6R у якості незалежних змінних та наявності/відсутності артропатії у якості незалежної змінної отримати не вдалось (p>0,2). Встановлено відмінності середнього рівня показника ФНП в залежності від стадії артропатії (F=37,3; p < 0,001).

Для показників IL-1a та IL-6 R відмінностей середніх значень при різних стадіях артропатії не виявлено (p > 0,4).

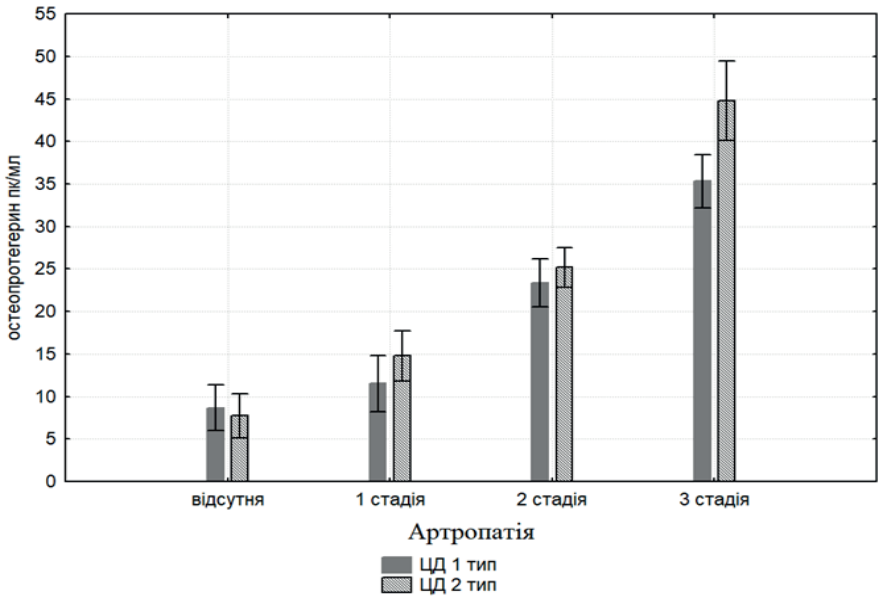
Встановлено достовірні (F=20,2; p<0,001) відмінності середнього рівня остеопротегерину, у залежності від стадії артропатії (рис. 3). Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу достовірні відмінності виявлені для груп відсутня/наявна артропатія (t=6,6; p<0,001) з відповідними рівнями 8,7±2,7 та 23,9±2,2 пк/мл. При наявності артропатії встановлено відмінності між середніми рівнями показника при артропатіях 1-ї та 2-ї стадії (t=4,9; p<0,001), 2-ї та 3-ї стадії (t=3,5; p=0,002). Між групами

з відсутністю артропатії та 1 стадією достовірних відмінностей не визначено (t=1,9; p=0,07). У групі пацієнтів з ЦД 2 типу також визначено, що середнє значення остеопротегерину вище у пацієнтів з артропатіями, ніж без них (t=5,1; p<0,001) з відповідними рівнями 24,4±2,9 та 7,7±2,6 пк/мл. Встановлено зростання рівня остеопротегерину з підвищенням стадії артропатії (F=13,1; p<0,001). У пацієнтів з наявністю та відсутністю артропатії та ЦД 2 типу середні значення показника «остеопротегерин» складають відповідно 14,3±1,4 та 6,4±0,3 (t=5,4; p<0,001). Більш детальний аналіз показав статистично достовірні відмінності середніх значень остеопротегерину при відсутності та 1-й стадії артропатії (t=3,6; p=0,002), при 1-й та 2-й стадіях артропатії (t=2,2; p=0,038), а також при 2-й та 3-й (t=2,2; p=0,046).

Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії підвищуються при підвищенні рівня остеопротегерину у 1,45 разів (OR=1,45; ДІ 1,07-1,96). Модель достовірна (χ2=24,2; p<0,001). Чутливість моделі складає 83,3%, специфічність – 85,7%.

Отримана модель для групи пацієнтів з ЦД 2 типу також свідчить про ризик розвитку артропатії при більш високих рівнях остеопротегерину (рис. 3) у 1,49 разів (OR=1,49; ДІ 1,16-1,91). Модель достовірна (χ2=27,9; p < 0,001). Чутливість моделі складає 84,6%, специфічність – 96,7%. Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії підвищуються при підвищенні рівня остеопротегерину в 1,45 разів (OR=1,45; ДІ 1,07-1,96). Модель достовірна (χ^2=24,2; p < 0,001). Чутливість моделі складає 83,3%, специфічність – 85,7%. Отримана модель для групи пацієнтів з ЦД 2 типу також свідчить про ризик розвитку артропатії при більш високих рівнях остеопротегерину в 1,49 разів (OR=1,49; ДІ 1,16-1,91). Модель достовірна (χ^2=27,9; p < 0,001). Чутливість моделі складає 84,6%, специфічність – 96,7%.

Вивчення розподілу пацієнтів за градаціями показника остеопротегерин та наявністю/відсутністю артропатії дозволило визначити відмінності між групами як у пацієнтів з ЦД 1 типу (χ^2=15,5; p<0,001), так і у пацієнтів з ЦД 2 типу (χ^2=6,0; p<0,05). Так, серед пацієнтів з ЦД 1 типу рівень остеопротегерину підвищений у всіх пацієнтів з наявною артропатією, поряд з цим у групі з нормальним рівнем цього гормону артропатія наявна тільки у 42,9±10,8% пацієнтів (t=5,2; p<0,001). Серед пацієнтів з ЦД 2 типу при нормальному рівні остеопротегерину частка пацієнтів з артропатією становить 60,0±8,3%, при підвищеному – 92,9±6,9% (t=3,0; p<0,01).



ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка	-95,00%	+95,00%
1 тип	12	артропатія відсутня	8,65	2,69	3,29	14,01
	8	1 стадія	11,54	3,29	4,98	18,10
	11	2 стадія	23,40	2,81	17,81	29,00
	9	3 стадія	35,33	3,11	29,14	41,51
2 тип	13	артропатія відсутня	7,74	2,58	2,59	12,89
	10	1 стадія	14,81	2,95	8,94	20,68
	16	2 стадія	25,22	2,33	20,58	29,86
	4	3 стадія	44,79	4,66	35,51	54,07

Рисунок 3. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеопротегерину при цукровому діабеті 2 типу

Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу при підвищеному рівні остеопротегерину у 2,3 рази вищий, ніж при нормальному рівні (RR=2,33; ДІ 1,42-3,82; p<0,001). Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу при підвищеному рівні остеопротегерину у 1,6 разів вищий, ніж при нормальному рівні (OR=1,55; ДІ 1,14-2,10; p<0,01). Встановлено кореляційний зв'язок між градаціями показника «остеопротегерин» та стадіями артропатії як у пацієнтів з ЦД 1 типу (r=0,87; p <0,001), так і у пацієнтів з ЦД 2 типу (r=0,47; p<0,001).

Таким чином, розвиток ураження суглобів у хворих на ЦД обох типів супроводжується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів. Найбільш чутливими для хворих на ЦД з ураженнями суглобів виявилися IL-6, ФНПа, OPG. Отримані нами результати підтверджені в багатьох дослідженнях. Адже саме ці цитокіни найчастіше згадуються як індуктори неспецифічного запалення та стимулятори синтезу інших інтерлейкінів, які сприяють катаболізму хряща через синтез металопротеаз, індукції оксидативного стресу та апоптозу хондроцитів. Але слід відмітити, що OPG це достатньо новий фактор, який впливає на хрящову тканину. Недавні дослідження показали, що субхондральні зміни кістки при ОА тісно пов'язані з деградацією хряща, і що OPG / RANKL також залучені у процес ураження суглобу [17]. Результати останніх років показують, що остеобласти субхондральної кістки людини при ОА мають аномальні рівні OPG і RANKL і, отже, змінене співвідношення OPG і RANKL [18]. В цілому, ОА може починатися із змін в субхондральній кістці, і саме OPG, який ми можемо визначити в клінічній практиці, є найбільш чутливим маркером цих змін

ВИСНОВКИ

1. У групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявлена у 75,4±5,5% хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у 77,2±5,6% (t=0.23; p>0.1). Встановлено, що шанси на розвиток артропатії рівні як у жінок, так і у чоловіків, хворих на ЦД 1 та 2 типу.

2. У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника ФНП при наявності артропатії вищий на 44,5%, ніж при її відсутності (t=5,2; p<0,001). При ЦД 2 типу – на 42,9% (t=7,2; p<0,001). Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника ФНП при ЦД 1 типу зростають в 1,7 (OR=1,70; ДІ 1,19-2,44) разів, при ЦД 2 типу – в 1,8 разів (OR=1,78; ДІ 1,21-1,2,61).

3. У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника IL-6 при наявності артропатії вищий на 52,1%, ніж при її відсутності (t=5,6; p<0,001). При ЦД 2 типу – на 64,4% (t=7,3; p<0,001). Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника IL-6 при ЦД 1 типу зростають у 1,5 (OR=1,47; ДІ 1,08-1,98) разів, при ЦД 2 типу – у 1,3 рази (OR=1,34; ДІ 1,03-1,74).

4. У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень OPG при наявності артропатії вищий на 27,7%, ніж при її відсутності (t=6,6; p<0,001). При ЦД 2 типу – на 31,7% (t=5,1; p<0,001).Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника при підвищеному рівні остеопротегерину зростають у 2,3 рази у хворих на ЦД 1 типу (OR=2,33; ДІ 1,42-3,82) та в 1,6 разів у пацієнтів з ЦД 2 типу (OR=1,55; ДІ 1,14-2,10)

5. Таким чином, можна виділити основні прозапальні цитокіни, а саме, ФНП -альфа та IL-6 та OPG які, можуть бути маркерами наявності та прогресування артропатії у хворих на цукровий діабет.

Конфлікт інтересів. Автор підтверджує відсутність конфліктів інтересів.

Інформація про фінансування. Надані рукописи роботи виконані за рахунок державного фінансування в межах НДР.

Дотримання етичних норм. Автор слідує нормам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, а також Міждисциплінарним нормам та керуючим положенням, що стосуються використання тварин в дослідженнях, тестуваннях та освітніх потребах, які опубліковані відповідним комітетом, що займається дослідженнями на тваринах при Академії наук в м. Нью-Йорк. Надані рукописи роботи стосуються пацієнтів та підготовлені у відповідності з етичними нормами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dong Q., Degree B., Liu H., Yang D., Zhang Y. Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity? A systematic review and meta-analysis Medicine (Baltimore). 2017. 96(18): e6627. doi: 1097/MD.0000000000006627
2. Shikhman A. R., Brinson D. C., Valbracht J., Lotz M. K. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. J. Immunol. 2001. 167. 7001-08. doi: 10.4049/jimmunol.167.12.7001
3. Williams M. F., London D. A., Husni E. M., Navaneethan S., Kashyap S. R. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. J. Diabetes Complications. 2016. 30(5). 944-50. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.016.

4. Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. Diabetes Care. 2013. 36(2). 403-09. doi: 10.2337/dc12-0924
5. Louati K., Vidal C., Berenbaum F., Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis," R.M.D. Open. 2015. 1(1): e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077
6. Ширинский И. В., Калиновская Н. Ю., Ширинский В. С. Клинико-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита. Медицинская иммунология. 2015. 17. 87-92. doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-87-92
7. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. Ann. Rheum. Dis. 2011. 70. 1354-56. doi:10.1136/ard.2010.146399 19.
8. Rosa S. C., Rufino A. T, Judas F., Tenreiro C., Lopes M. C., Mendes A. F. Expression and function of the insulin receptor in normal and osteoarthritic human chondrocytes: modulation of anabolic gene expression, glucose transport and GLUT-1 content by insulin. Osteoarthritis and Cartilage. 2011. 19. 719-27. doi: 10.1016/j.joca.2011.02.004
9. Shikhman A. R, Brinson D. C, Valbracht J., Lotz M. K. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. J Immunol. 2001. 67(12). 7001-08. doi: 10.4049/jimmunol.167.12.7001
10. Mabey T., Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. World J. Orthop. 2015. 6(1). 95-105. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.95.
11. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J. P., Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. Nat. Rev. Rheumatol. 2011.7(1). 33-42. doi: 10.1038/nrrheum.2010.196.
12. Goldring M., Otero B. M. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. Curr Opin Rheumatol. 2011.23(5). 471-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1
13. Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J. P., Boileau C., Lajeunesse D., Duval N., Martel-Pelletier J. Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2009. 48(12). 1482-1490. doi: 10.1093/rheumatology/kep300.
14. Tat S.K., Pelletier J. P., Velasco C. R., Padrines M., Martel-Pelletier J. New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? Keio J. Med. 2009. 58(1).29-40. doi: 10.2302/kjm.58.29
15. Shimizu S., Asou Y., Itoh S., Chung U.I, Kawaguchi H., Shinomiya K., Muneta T. Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism. 2007. 56(10). 3358-65. doi: 10.1002/art.22941
16. Раймуев К. В., Ищенко А. М., Малышев М. Е. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2018. 10(3). 19-27. doi: 10.17816/mechnikov201810319-27
17. Zonova E. V., Lykov A. P., Trifonova E. P., Sazonova O. V. Characterization of osteoarthritis in patients with diabetes mellitus type 2. Integr. Mol. Med. 2016. 3(3). 649-653. doi: 10.15761/IMM.1000217

REFERENCES

1. Dong Q., Degree B., Liu H., Yang D., Zhang Y. (2017). Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity? A systematic review and meta-analysis Medicine (Baltimore), 96 (18), e6627. doi: 1097/MD.0000000000006627
2. Shikhman A.R., Brinson D. C., Valbracht J., Lotz M. K. (2001). Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. J. Immunol, 167, 7001-08. doi: 10.4049/jimmunol.167.12.7001
3. Williams M. F., London D. A., Husni E. M., Navaneethan S., Kashyap S. R. (2016). Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Complications, 30 (5), 944-50. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.016.
4. Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J. (2013). Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study Diabetes Care, 36(2), 403-09. doi: 10.2337/dc12-0924
5. Louati K., Vidal C., Berenbaum F., Sellam J. (2015). Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis," R.M.D. Open, 1(1): e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077
6. Shirinskij I.V., Kalinovskaya N. Yu., Shirinskij V.S (2015) Kliniko-immunologicheskaya harakteristika diabet-associirovannogo osteoartrita [Clinical and immunological characteristics of diabetes-associated osteoarthritis]. Meditsinskaya Immunologiya, 17, 87-92. doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-87-92
7. Berenbaum F. (2011). Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. Ann. Rheum. Dis., 70, 1354-56. doi:10.1136/ard.2010.146399 19.
8. Rosa S.C., Rufino A.T, Judas F., Tenreiro C., Lopes M. C., Mendes A. F. (2011). Expression and function of the insulin receptor in normal and osteoarthritic human chondrocytes: modulation of anabolic gene expression, glucose transport and GLUT-1 content by insulin. Osteoarthritis and Cartilage, 19, 719-27. doi: 10.1016/j.joca.2011.02.004

9. Shikhman A.R, Brinson D.C, Valbracht J, Lotz M. K. (2001). Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. J Immunol, 67(12), 7001-08. doi: 10.4049/jimmunol.167.12.7001
10. Mabey T., Honsawek S. (2015). Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis World J. Orthop, 6(1), 95-105. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.95.
11. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J. P., Fahmi H. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. Nat. Rev. Rheumatol, 7(1), 33-42. doi: 10.1038/nrrheum.2010.196.
12. Goldring M., Otero B. M. (2011).Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines Curr Opin Rheumatol, 23(5), 471-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1
13. Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J. P., Boileau C., Lajeunesse D., Duval N., Martel-Pelletier J. (2009). Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. Rheumatology (Oxford), 48(12), 1482-1490. doi: 10.1093/rheumatology/kep300.
14. Tat S.K., Pelletier J. P., Velasco C. R., Padrines M., Martel-Pelletier J. (2009). New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? Keio J Med, 58(1), 29-40.
15. Shimizu S., Asou Y., Itoh S., Chung U.I, Kawaguchi H., Shinomiya K., Muneta T. (2007). Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism, 56(10), 3358-65. doi: 10.1002/art.22941
16. Rajmuev K.V., Ishenko A. M., Malyshev M. E. (2018). Provospalitelnye i protivovospalitelnye citokiny v patogeneze osteoartrita [Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis] Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 10(3), 19-27. doi: 10.17816/
17. Zonova E. V., Lykov A. P, Trifonova E. P. Sazonova O. V. (2016). Characterization of osteoarthritis in patients with diabetes mellitus type 2. Integ.r Mol. Med, 3(3), 649-653. doi: 10.15761/IMM.1000217

Резюме

ЦИТОКИНОВЫЕ ЗВЕНЬЯ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ ДИАБЕТАССОЦИИРОВАННЫХ ОСТЕОАРТРИТОВ

В. Л. Орленко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМНУ »

Поражение суставов у больных сахарным диабетом (СД) является распространенным осложнением и связано с индукцией метаболического воспаления на фоне усиления катаболических процессов в различных структурах сустава.

Целью нашей работы было исследование уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с диабетасоциированным остеоартритом.

Материалы и методы. Обследовано 118 пациентов, которые были разделены на группы по типу диабета, наличию и степени тяжести диабетической артропатии. Содержание IL-1α, IL-6, рецепторов S IL – 6-R, ФНО-а, остеопротегерина (растворимого рецептора к ФНО-а) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Среди обследованных больных диабетическую артропатию диагностировано более чем у 70% больных СД обоих типов. У пациентов с диабетической артропатией достоверно повышены уровни ФНО-α (при СД 1 типа на 44,5%, при СД 2 типа на 42,9%) и его растворимого рецептора – остеопротегерина (при СД 1 типа на 74,1%, при СД 2 типа на 52,9%, а также IL-6 (при СД 1 типа на 52,1%, при СД 2 типа на 64,4%). Наблюдается прямая корреляционная связь между степенью тяжести поражения суставов и уровнем ФНО-α, остеопротегерином и IL –6. Для IL-1, рецепторов S IL – 6-R таких изменений не выявлено. Шансы на выявление артропатии при повышении уровня показателя ФНО-а при СД 1 типа растут в 1,7 (OR = 1, 70; ДИ 1,19-2,44) раз, при СД 2 типа – в 1,8 раза (OR = 1,78; ДИ 1,21-1,2,61), при повышении IL-6 при СД 1 типа повышаются в 1,5 (OR = 1,47; ДИ 1,08-1,98) раз, при СД 2 типа – в 1,3 раза (OR = 1,34; ДИ 1,03-1,74), при повышенном уровне остеопротегерина диабетическая артропатия встречается в 2,3 раза чаще у больных СД 1 типа (OR=2,33; ДИ 1,42-3,82) и в 1,6 раза у пациентов с СД 2 типа (ЩR = 1,55; ДИ 1,14-2,10).

Выводы. Таким образом, ФНО-а, остеопротегерин и IL-6 могут служить маркерами наличия и прогрессирования поражения суставов у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: **сахарный диабет, диабетическая артропатия, суставы, хондроциты, цитокины.**

Summary

CYTOKINE UNITS OF IMMUNOREGULATION OF DIABETIC-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS

V. L. Orlenko

SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine »

Joint damage in patients with diabetes mellitus (DM) is a common complication and is associated with the induction of metabolic inflammation against the background of increased catabolic processes in various joint structures.

The aim of our study was a study of the levels of proinflammatory cytokines in the serum of patients with diabetes-associated osteoarthritis.

Materials and methods. We examined 118 patients, who were divided into groups according to the type of diabetes, the presence and severity of diabetic arthropathy. The content of IL-1α, IL-6, S IL-6-R receptors, TNF-α, osteoprotegerin (soluble TNF-α receptor) in blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Among the examined patients, diabetic arthropathy was diagnosed in more than 70% of patients with diabetes of both types. In patients with diabetic arthropathy, levels of TNF-α (44.5% in type 1 diabetes, 42.9% in type 2 diabetes) and its soluble osteoprotegerin receptor (74.1% in type 1 diabetes) were significantly increased. Type 2 diabetes by 52.9%, as well as IL-6 (with type 1 diabetes by 52.1%, with type 2 diabetes by 64.4%) There is a direct correlation between the severity of joint damage and the level of TNF-α, osteoprotegerin and IL-6. For IL-1, S IL-6-R receptors such changes were not detected.The chances of detecting arthropathy with increasing levels of TNF-a in type 1 diabetes increase by 1.7 (OR = 1, 70; DI 1,19-2,44) times, at D2 type – 1.8 times (OR = 1.78; DI 1.21-1.2.61), with an increase in IL-6 in type 1 diabetes increase by 1.5 (OR = 1.47; DI 1.08-1.98) times, with type 2 diabetes – 1.3 times (OR = 1.34; DI 1.03-1.74), with elevated levels of osteoprotegerin diabetic arthropathy is 2.3 times more common in patients with type 1 diabetes (OR = 2.33; DI 1.42-3.82) and 1.6 times in patients with type 2 diabetes (SHR = 1.55; DI 1.14-2.10).

Conclusions. Thus, TNF-α, osteoprotegerin, and IL-6 may serve as markers of the presence and progression of joint damage in patients with diabetes.

Key words: **diabetes mellitus, diabetic arthropathy, joints, chondrocytes, cytokines**

Інформація про авторів знаходиться на сайті http://www.cp-medical.com.
Дата надходження до редакції – 21.01.2020