

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Журавлева Л.В., Федоров В.А., Олейник М.А.

Кафедра внутренней медицины №3

Харьковского национального медицинского университета

Взаимосвязь сахарного диабета (СД) с поражениями костно-суставной системы на сегодняшний день до конца не изучены. Однако, последнее время появились новые данные о патогенетических механизмах играющих роль в развитии артропатий у больных СД. В данной статье рассматриваются различные механизмы повреждения костно-суставной системы при СД. Учитывая высокий риск развития диабетической стопы, особое внимание уделено современной концепции, рассматривающей поражение нервной системы в качестве ведущего звена в развитии костной патологии. Выявление новых аспектов патогенеза диабетических артропатий способно привести к появлению новых фармакологических методов лечения этой группы пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеоартроз, остеопороз, диабетическая стопа.

Диабетические артропатии являются частым осложнением сахарного диабета (СД) и встречаются, по данным литературы, более чем у половины больных СД. Среди основных вариантов поражения опорно-двигательного аппарата при сахарном диабете наблюдаются: плечелопаточный периартрит («плечо диабетика»), синдром диабетической стопы, остеопороз (ОП), синдром ограничения подвижности суставов, остеоартроз (ОА) [1]. Целью нашего обзора было изучить новые литературные данные о патогенетических механизмах развития поражений костно-суставной системы у больных с сахарным диабетом.

Главной причиной поражения костно-мышечной системы является абсолютный дефицит инсулина, что приводит к снижению выработки

остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации; уменьшение стимуляции остеокластов, опосредованной инсулиноподобным фактором роста. При этом отмечается прямое влияние высокой концентрации глюкозы на опорно-двигательный аппарат за счет конечных продуктов гликозилирования и усиление резорбции кости остеобластами. Кроме того, при снижении секреции инсулина наблюдается недостаток активных метаболитов витамина D, что приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и увеличению секреции и активности паратгормона. При этом развивается отрицательный баланс неорганических элементов в организме и усиления резорбции костной ткани. Нейрогенная остеоартропатия у больных СД сейчас стала наиболее частой формой из всех нейрогенных ангиопатий [2,3,4].

До недавнего времени в литературе было описано две конкурирующие теории развития атропатий при СД. Согласно одной из них, нейрососудистой, процесс остеоартропатии является трофическим расстройством, которое возникает в результате усиления кровотока в костной ткани с избыточной неконтролируемой активизацией остеокластов [5,6]. Нейротравматическая теория гласит, что отсутствие защитной чувствительности способствует неоптимальной нагрузке на конечность, в результате чего возникают микропереломы. Усиление шунтового кровотока и эндотелиальная дисфункция при СД активируют отдельные цитокины, которые, в свою очередь, активируют остеобласты [7]. Идентичный механизм остеолита характерен для ревматоидного артрита и для системных заболеваний соединительной ткани. Выявлено, что в процессе кальцификации сосудов играют роль провоспалительные цитокины и нарушение фосфорно-кальциевого гомеостаза [8,9].

Следует отметить, что у больных СД 2-го типа указанные нарушения комбинируются с нарушениями, которые характерны для ОА: нарушение ремоделирования костной ткани, что приводит на ранних стадиях заболевания

к разряжению, а затем к утолщению кости, ухудшению ее качества (Bone Atrophy), синовиальному воспалению (Synovial Inflammation), при котором выявляется увеличение экспрессии провоспалительных медиаторов, и увеличению катаболизма матрикса суставного хряща (Cartilage Catabolism). При синовите активируются сенсорные нервные волокна, что приводит к возникновению боли и нейрогенному воспалению [10,11]. Таким образом, можно сказать о формировании хронического воспаления, при котором преобладающую роль играет дисбаланс цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, 6, 17, фактор некроза опухолей (ФНО) - α). Под влиянием ИЛ-1 хондроциты синтезируют протеолитические ферменты - матриксные протеазы (МП), которые, в свою очередь являются факторами агрессии для деградации коллагена и протеогликанов суставного хряща, при этом отмечено снижение экспрессии тканевого ингибитора МП [12,13,14,15]. Также при этом происходит индукция синтеза простагландинов, которые участвуют в развитии воспаления за счет гиперэкспрессии фермента циклооксигеназы-2. То есть, можно сказать, что ИЛ-1 воздействует на плазминоген, способствуя его превращению в активный плазмин, который усиливает деградацию внеклеточного матрикса за счет перевода неактивных МП в активную форму.

Катаболическое действие ИЛ-1 проявляется в его способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота (NO), который повреждает внеклеточный матрикс. Так же, NO, способствует снижению концентрации антагониста рецептора ИЛ-1, активируя при этом ИЛ-1 и оказывая влияние на апоптоз хондроцитов. ИЛ-1 β повышает выведение кальция, активирует остеобласты, что приводит к снижению интенсивности формирования костной ткани. Под его влиянием снижается концентрация остеокальцина, что влечет за собой разрушение субхондральной кости. [16,17,18].

У больных диабетом 2-го типа на фоне метаболического синдрома ИЛ-1 β также может быть фактором раннего начала и более быстрого прогрессирования нарушений функции поджелудочной железы. Открытие

процессинга ИЛ-1 β дало существенный толчок в понимании механизма участия данного цитокина в развитии патологии. Было выяснено, что при СД 2-го типа созревание биологически активного ИЛ-1 β происходит главным образом с участием одного из известных типов инфламмасом - NLRP3 инфламмасом, состоящих из цитоплазматического белка NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3), распознающий как структуры патогенов, так и эндогенные молекулы опасности; белка ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD) и прокаспазы-1 [19]. Именно NLRP3-инфламмосомы и являются сенсорами метаболических нарушений, отвечая активацией синтеза ИЛ-1 β , развитием хронического воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы, что приводит к нарушению синтеза инсулина β -клетками островков Лангерганса и общему повышению резистентности к инсулину при метаболическом синдроме. Так же ФНО- α , ИЛ-1 β подавляют функциональную активность β -клеток, потенцируют глюкозотоксичность, и приводят к развитию СД 2 типа. Глюкозотоксичность является состоянием длительной гипергликемии, которое приводит к снижению действия инсулина, десенситизации глюкозотранспортных систем (GLUT) как адипоцитов, так и β -клеток, ассоциированных со снижением секреторного ответа β -клеток. Длительная гипергликемия влечет за собой прогрессирующую недостаточность GLUT, развитие и прогрессирование ИР в адипоцитах, гепатоцитах и мышечных клетках [35,38,39]. Вследствие высокой глюкозотоксичности происходит накопление конечных продуктов гликолиза, активация оксидативного потенциала на локальном уровне, а также развитие низкоуровневого воспаления на организменном уровне [19,20].

Провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α и липополисахариды способствуют экспрессии гена резистина в мононуклеарных клетках крови человека [21]. Исследования, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6), а также С-реактивного белка (СРБ) позволили предположить определенную роль цитокин-

индуцированного субклинического воспаления в патогенезе инсулинорезистентности (ИР) и хронических сосудистых и неврологических осложнений СД 2 типа [19,22].

Хроническое воспаление приводит к активации костной резорбции, обусловленной системой RANK/RANKL, что обеспечивает активность остеокластов. ИЛ-1 β , ФНО- α и RANKL конкурентно повышают Nf κ B-активность в клетках-мишенях, что приводит к усилению воспаления и/или костной деструкции [15,16]. Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) относится к суперсемейству ФНО и экспрессируется остеобластами и стромальными клетками костного мозга. RANK – является рецептором активатора ядерного фактора каппа В - расположенным на мембранах остеокластов и его предшественников. RANKL стимулирует экспрессию NF-kB, который индуцирует созревание клеток-предшественников в зрелые остеокласты. В норме NF-kB индуцирует экспрессию гликопротеина остеопротегерина (ОПГ), который физиологически блокирует эффекты RANKL/RANK-взаимодействия Любое нарушение соотношения RANKL/ОПГ, которое влияет на степень формирования остеокластов и резорбцию может вести к остеолизу кости [23,24,25.]. При анализе активности остеокластов и остеобластов у пациентов с СД 2-го типа и синдромом диабетической стопы, с СД 2-го типа и без синдрома диабетической стопы и у здоровых пациентов (контрольной группы) было показано, что повышение образования остеокластов и костная резорбция отмечены именно у больных с синдромом диабетической стопы, но не в других двух группах. При добавлении RANKL к исследуемым образцам было отмечено значительное повышение агрессивности остеокластов и усиление остеокластной резорбции у больных всех групп. При добавлении к RANKL ОПГ приводило к значительному уменьшению резорбции у больных синдромом диабетической стопы, но не столь выраженному, как у больных СД и в контроле. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что при синдроме диабетической топы имеет место RANKL-опосредованная

остеокластная резорбция кости. Однако учитывая неполную ингибицию RANKL после добавления ОПГ можно предположить существование другого, так называемого RANKL-независимого, пути активации остеокластов [26,27,28]. К механизмам, которые активируют или ингибируют костный метаболизм, относятся факторы роста и гормоны, способные стимулировать (ФНО- α , глюкокортикоиды, паратгормон) или подавлять (половые стероиды, кальцитонин, лептин) экспрессию RANKL, таким образом влияют на систему RANK/RANKL/ОПГ. Косвенным подтверждением роли данного механизма в развитии синдрома диабетической стопы является участие системы RANK/RANKL/ОПГ в патогенезе медиакальциноза, состояния, ассоциированного как с дистальной полинейропатией, так и с синдромом диабетической стопы [29].

Обращаясь, к патофизиологическим аспектам развития остеопении и остеопороза у больных СД, можно говорить о многофакторности развития данного состояния. Основными формами нарушения метаболизма костной ткани является: недостаточное образование костной ткани, повышенное ее разрушение, сочетание увеличенного разрушения с уменьшенным образованием, одновременное, но неодинаково повышенное образование и разрушение костной ткани, сочетание значительно уменьшенной резорбции с уменьшенным образованием [30]. Проведенные исследования по изучению влияния гипергликемии на остеобласты и костный обмен, выявили, что высокие концентрации глюкозы замедляют экспрессию различных маркеров, в частности фактора транскрипции Runx-2, коллагена 1 типа, остеокальцина, остеоонектина, что приводит к задержке клеточного роста и минерализации, и, в тоже время, стимулируют экспрессию адипогенных факторов, таких как, рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ (PPAR- γ), адипоцит-специфичный белок aP2, резистин и адипсин [34]. При исследовании мышей с индуцированным диабетом было отмечено увеличение экспрессии остеокластогенных медиаторов (ФНО- α , макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), RANKL и сосудистый

эндотелиальный фактор роста (VEGF)-A) и увеличение числа остеокластов [32]. Кроме того, в костном мозге мышей отсутствовала регулировка мРНК резистина, PPAR- γ и α 2, отмечалось увеличение количества адипоцитов, при уменьшении жировой ткани в других органах и тканях [33]. То есть можно говорить не только о прямом воздействии гипергликемии на функцию остеобластов, а и о ее влиянии на накопление адипоцитов в костном мозге длинных трубчатых костей, что приводит к уменьшению количества остеобластов и истончению кортикального слоя. При исследовании мышей с индуцированным диабетом было отмечено влияние гипергликемии на снижение количества циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток (EPCs), что может приводить к замедлению ангиогенеза, который является неотъемлемой составляющей восстановительных процессов в местах переломов [34]. Кроме гипергликемии, известно о взаимозависимом влиянии симпатической нервной системы и лептина на костный обмен, т.е. нарушение секреции лептина также может опосредованно вносить свой вклад в формирование остеопении при СД [35,36]. Было отмечено увеличение костной массы у мышей с модифицированными генами β 2-адренорецептора и рецептора лептина, по сравнению с контролем, что может говорить о влиянии β 2-агонистов и лептина на стимуляцию костной резорбции [37]. В эксперименте на остеобласт-подобных клетках UMR106 было продемонстрировано что активация β 3-рецепторов оказывает протективный эффект в отношении костной резорбции, снижая соотношения экспрессии RANKL и ОПГ [36].

Клеточные и молекулярные механизмы взаимодействия периферической нервной системы с костным метаболизмом до сих пор мало изучены. Можно предположить негативное влияние диабетической нейропатии опосредовано через дефицит нейропептидов, которые принимают участие в регуляции костного метаболизма, наиболее изученным из которых, является кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP). Предполагается, что CGRP стимулирует синтез факторов роста, цитокинов, волокон коллагена и

пролиферацию остеобластов, возможно, влияет на дифференцировку и функциональную активность остеокластов. В исследованиях у пациентов с диабетической остеоартропатией было продемонстрировано снижение уровня CGRP в костной ткани [38]. Однако требуется дальнейшее изучение негативного влияния автономной нейропатии, уточнение роли CGRP и других нейропептидов в прогрессировании нарушений костного метаболизма при СД.

В настоящее время активно изучается роль дефицита витамина D в развитии остеопороза у данной группы больных. В ряде исследований отмечено более низкий уровень витамина D у пациентов с СД по сравнению с контролем, при этом при СД 2-го типа он более выражен, также была выявлена корреляция между уровнем 25ОН витамина D и показателями минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра у пациентов с СД [39,40]. Считается, что недостаток витамина D может приводить к снижению показателей МПК, повышать риск переломов[41].

Представления о патогенезе диабетических артропатий в последние годы обогатились научными сведениями, о значении провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , -6, -17), данными о роли хронического воспаления, приводящего к активации костной резорбции, обусловленной системой RANK/RANKL/ОПГ, как главных медиаторов деструкции суставного хряща, значении недостаточности витамина D, а также диабетической нейропатии приводящей к нарушению регуляции костного метаболизма. Не менее важным является связь диабетических артропатий с рядом метаболических нарушений, характерных для СД. Необходимо отметить, что все эти механизмы являются взаимосвязанными и взаимоотягчающими, что приводит к нарушению функции костно-суставной системы, ограничению подвижности, а в конечном итоге и к инвалидизации пациентов. Однако необходимы дальнейшие исследования в изучении роли различных медиаторов в развитии поражений костно-суставной системы у больных СД, для поиска маркеров ранней диагностики, что будет способствовать своевременному назначению адекватной патогенетической терапии.

Литература:

1. Журавльова Л.В. Застосування хондропротекторної терапії при лікуванні діабетичних остеоартропатій / Л. В.Журавльова, В.А.Федоров, М.О.Олійник, О.Ю. Ткачук, А.І. Щічка / Експериментальна і клінічна медицина 2012. - №4(57).– с.74-78
2. Балаболкин М.И. Диабетическая остеоартропатия и синдром диабетической стопы //Диабетология. – М.: Медицина, 2000.– С.439–452.
3. Ahmadi M.E. Neuropathic arthropathy of the foot with and without superimposed osteomyelitis: MR imaging characteristics. / M.E. Ahmadi., W.B. Morrison, J.A. Carrino et al.// Radiology. — 2006. — Vol. 238, № 2. — P. 622-631.
4. Baker N., Microvascular and C-fiber function in diabetic Charcot neuroarthropathy and diabetic peripheral neuropathy./ N. Baker, A. Green, S. Krishnan, G. Rayman // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, № 12. — P. 3077-3079.
5. Jeffcoate W.J. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes / W.J. Jeffcoate, F. Game, P.R. Cavanagh // Lancet - 2005. — Vol. 366, № 10. — P. 2058-2061.
6. Mabileau G. Increased osteoblastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand./ G. Mabileau, N.I. Petrova, M.E. Edmonds, A. Sabokbar // Diabetologia. — 2008. — Vol. 51, № 6. — P. 1035-1040.
- 7, Huang P.J. Hindfoot arthrodesis for neuropathic deformity.- P.J. Huang, Y.C. Fu, C.C. Lu et al.// Kaohsiung J. Med. Sci. — 2007. — Vol. 23, № 3. — P. 120-127.
8. Vattikuti R. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective / R. Vattikuti, D. Towler.// Am. J. Physiol. Endocrin. Metab. — 2004. — Vol. 286, № 5. — E686-E696.
9. Wu S.C. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. / S.C. Wu, V.R. Driver, J.C. Wrobel // Vasc. Health and Risk Manag. — 2007. — Vol. 3, № 1. — P. 65-76.

10. Журавльова Л.В. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету 2 типу /Л.В. Журавльова, М.О. Олійник // Український ревматологічний журнал.- 2015. - № 2 (60).- С. 31-35.
11. Балабанова Р.М. Роль інтерлейкіна 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования. / Р.М. Балабанова // Совр. Ревматол, 2011.- №1.-с.58–62.
12. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте. /И.Ю. Головач//. - Украинський ревматологічний журнал, 2014.-Київ, Моріон.-№2(56).-с.4-11.
13. Franchimont N. IL-6 receptor shedding is enhanced by IL-1b and TNF- α and is partially mediated by TNFa-converting enzyme in osteoblast-like cells. / N. Franchimont, C. Lambert, P. Huynen et al. //Arthr Rheum, 2005. - Vol. 52. – p.84–93.
14. Kapoor M. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis / M. Kapoor, J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse et al. //Nat. Rev. Rheumatol, 2011. - Vol 7. – p. 33–42 .
15. Національний підручник з ревматології/ За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби.-К.Моріон,2013.-672с.:іл.,табл.,бібліогр.
16. Santangelo K.S. Vivo reduction or blockade of interleukin-1 β in primary osteoarthritis influences expression of mediators implicated in pathogenesis. / K.S. Santangelo, G.J. Nuovo, A.L. BertoneIn // Osteoarthritis and Cartilage, 2012. – Vol.20, №12. - p.1610–1618;
17. Wang X. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis /X. Wang, D. Hunter, J. Xu, et al.// Osteoarthritis and Cartilage, 2015. – Vol.23, №1. - p.22-30.
18. Коваленко В.М. Ревматичні захворювання в Україні: стан проблеми та шляхи вирішення /В.М. Коваленко/.- Український ревматологічний журнал, 2012.-Київ, Моріон.-№3(49).-с.84-86 7.
19. Al-Dokhi L.M. Adipokines and etiopathology of metabolic disorders/ L.M. Al-Dokhi // Saudi. Med. J.,2009. - Vol. 30, № 9. - P. 1123–1132.

20. Журавльова Л.В. Остеоартроз та цукровий діабет 2 типу: спільні ланки патогенезу /Л.В. Журавльова, М.О. Олійник // Науково-практичний медичний журнал "Ендокринологія". - 2015 - Том 20, №1. - С.79-83.
21. Rydén M. Tumour necrosis factor- α in human adipose tissue – from signalling mechanisms to clinical implications / M. Rydén, P. Arner // *Journal of Internal Medicine*, 2007. - Vol.262, №4. - p.431.
22. Volpe C., The Production of Nitric Oxide, IL-6, and TNF-Alpha in Palmitate-Stimulated PBMNCs Is Enhanced through Hyperglycemia in Diabetes. / C. Volpe, L. Abreu, P. Gomes, [et al.]/ *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. - Volume 2014 (2014). - Article ID 479587. - 12 pages / <http://dx.doi.org/10.1155/2014/479587>.
23. Галстян Г.Р. Патогенез остеоартропатии Шарко: роль периферической нервной системы Галстян Г.Р., Каминарская Ю.А. “Эндокринная хирургия”, 2014, №4. – С.5-14.
24. Кудаева Ф.М. Артропатия Шарко: место встречи ревматолога и эндокринолога Ф.М. Кудаева, М.С. Елисеев, С.А. Владимиров, В.Г. Барскова Современная ревматология № 4 ' 1 0 – С.77-82.
25. Hofbauer L.C., Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin RANKL/RANK for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292:490—5.
26. Mabileau G., Petrova N.L., Edmonds M.E. et al. Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. *Diabetologia* 2008;51:1035—40.
27. Ndip A, Williams A, Jude EB, et al. The RANKL/RANK/OPG signaling pathway mediates medial arterial calcification in diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabetes*. 2011;60: 2187–2196. doi:10.2337/db10-1220
28. Mabileau G, Petrova NL, Edmonds ME, et al. Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. *Diabetologia*. 2008;51:1035–1040. doi:10.1007/s00125-008-0992-1.

29. Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, et al. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia*. 2009;52:2478-2488. doi:10.1007/s00125-009-1521-6.
30. Моли́твословова Н.А. Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему. / Н.А. Моли́твословова, Г.Р. Галстян / Сахарный диабет. – 2013. - №1 – С.57–62
31. Wang W, Zhang X, Zheng J, Yang J. High glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Mol Cell Biochem*. 2010 May;338(1–2):115–122. DOI: 10.1007/s11010-009-0344-6.
32. Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, Leone CW, Morgan EF, Gerstenfeld LC, Einhorn TA, Graves DT. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res*. 2007 Apr;22(4):560–568.
33. Botolin S, Faugere MC, Malluche H, Orth M, Meyer R, McCabe LR. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor- γ 2 expression in type I diabetic mice. *Endocrinology*. 2005 Aug;146(8):3622–3631.
34. Kang L, Chen Q, Wang L, Gao L, Meng K, Chen J, Ferro A, Xu B. Decreased mobilization of endothelial progenitor cells contributes to impaired neovascularization in diabetes. *ClinExp Pharmacol Physiol*. 2009 Oct;36(10):e47–56. DOI:10.1111/j.1440–1681.2009.05219.x.
35. Elefteriou F. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch Biochem Biophys*. 2008 May 15;473(2):231–236. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.016.
36. Nuntapornsak A, Wongdee K, Thongbunchoo J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Changes in the mRNA expression of osteoblast-related genes in response to beta(3)-adrenergic agonist in UMR106 cells. *Cell Biochem Funct*. 2010 Jan;28(1):45–51. DOI: 10.1002/cbf.1617.

37. Shi Y, Yadav VK, Suda N, Liu XS, Guo XE, Myers MG Jr, Karsenty G. Dissociation of the neuronal regulation of bone mass and energy metabolism by leptin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Dec 23;105(51):20529–20533. DOI: 10.1073/pnas.0808701106.
38. La Fontaine J, Harkless LB, Sylvia VL, Carnes D, Heim-Hall J, Jude E. Levels of endothelial nitric oxide synthase and calcitonin gene-related peptide in the Charcot foot: a pilot study. *J Foot Ankle Surg*. 2008 Sep–Oct;47(5):424–429. DOI: 10.1053/j.jfas.2008.05.009.
39. An ZM, Huang MJ, Zhang M, Xiong ZY, Guo D. Relationship of 25(OH)VD with bone mass and other indicators in male patients with diabetes mellitus. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009 Jan;40(1):52–54.
40. Devaraj S, Yun JM, Duncan-Staley CR, Jialal I. Low vitamin D levels correlate with the proinflammatory state in type 1 diabetic subjects with and without microvascular complications. *Am J Clin Pathol*. 2011 Mar;135(3):429–433. DOI: 10.1309/AJCPJGZQX42BIAXL.
41. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J*. 2010 Dec 8;9:65. DOI:10.1186/1475-2891-9-65.

ДО ПИТАННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕНЬ СУГЛОБІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Журавльова Л.В., Федоров В.О., Олійник М.О.

Кафедра внутрішньої медицини №3

Харківський національний медичний університет

Взаємозв'язок цукрового діабету (ЦД) з ураженнями кістково-суглобової системи на сьогоднішній день до кінця не вивчено. Однак, останнім часом з'явилися нові дані про патогенетичні механізми грають роль у розвитку артропатій у хворих на ЦД. У даній статті розглядаються різні механізми пошкодження кістково-суглобової системи при ЦД. З огляду на високий ризик розвитку діабетичної стопи, особливу увагу приділено сучасній концепції, що розглядає ураження нервової системи в якості ведучої ланки в розвитку

кісткової патології. Виявлення нових аспектів патогенезу діабетичних артропатій здатне привести до появи нових фармакологічних методів лікування цієї групи пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет, остеоартроз, остеопороз, діабетична стопа.

THE ISSUE OF PATHOGENESIS OF AFFECTED JOINT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

L. Zhuravlyova, V. Fedorov, M. Oliinyk

Department of Internal Medicine №3

Kharkiv National Medical University

The relationship of diabetes mellitus (DM) with damage to bones and joints are not fully understood nowadays. However, recently there have been new data on pathogenetic mechanisms play a role in the development of arthropathy in patients with diabetes mellitus. This article discusses the different mechanisms of damage of bones and joints in diabetes mellitus. Given the high risk of developing diabetic foot, attention is given to the modern concept that considers the defeat of the nervous system as the leading executives in the development of bone disease. Identification of new aspects of the pathogenesis of diabetic arthropathy could lead to a new pharmacological treatments for this group of patients.

Keywords: diabetes mellitus, osteoarthritis, osteoporosis, diabetic foot.