

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧЕРПІТА ВАЛЕНТИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.379-008.64+616.72-002+618.173]-036-071-078(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА ВІСФАТІНУ У ХВОРИХ НА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЖІНОК В ПРЕ- ТА ПОСТМЕНОПАУЗІ В
ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРОЗОМ

спеціальність 222 «Медицина»
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD).
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ В.О. Черпіта

Науковий керівник: Журавльова Лариса Володимирівна доктор медичних
наук, професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Черніта В.О. Клінічне значення гомоцистеїну та вісфатіну у хворих на цукровий діабет 2 типу жінок в пре- та постменопаузі в поєднанні з остеоартрозом. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю «Внутрішні хвороби» - Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2023. Захист дисетації відбудеться в Харківському національному медичному університеті, МОЗ України, Харків, 2023.

Дана дисертаційна робота присвячена вивченню клініко-амнестичних особливостей жінок постменопаузального віку із простеженням змін параметрів обміну ліпідів, вуглеводів, кальцієво-фосфорного обміну, з оцінкою функціонального стану колінних суглобів та їх структурних змін; з вивченням клінічних проявів менопаузи та визначенням рівнів естрадіолу; з дослідженням вмісту адипокіну вісфатіну та гомоцистеїну для знайдення ймовірних нових предикторів виникнення раннього остеоартрозу (ОА), відтворюючи основну мету проведеної роботи: оптимізація діагностики та лікування жінок в пре- та постменопаузі, хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) в поєднанні з ОА шляхом вивчення клінічного значення гомоцистеїну та вісфатіну.

Клініко-лабораторному обстеженню підлягало 120 жінок в пре- та постменопаузі з ОА та ЦД-2, з них 20 жінок були хворими на ЦД-2, 22 жінки мали ізольований перебіг ОА та 62 пацієнтки мали поєднану патологію ЦД-2 та ОА. Контрольну групу (КГ) склали 16 практично здорових жінок в пре- та постменопаузі. У результаті проведених досліджень виявлено, що у жінок, хворих на ізольований ОА та на ЦД-2 у поєднанні з ОА, отримано дані про порушення структурно-функціонального стану колінних суглобів, що погіршувалися за умови коморбідності. Після оцінки компенсації обміну вуглеводів було отримано результати про те, що у пацієток з ізольованим ЦД-2 та поєднаним перебігом ЦД-2 та ОА мало місце погіршення компенсації

вуглеводного обміну при приєднанні ОА. Найвищі рівні інсуліну було отримано у жінок 3 групи з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА.

Нами визначена наявність метаболічних порушень в організмі жінки в пре- та постменопаузі під впливом ОА та ЦД-2, а отримані результати цілковито підтверджують взаємозалежність надмірної ваги, гіперглікемії асоційованої зі збільшеннями рівнів інсуліну, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії. Ознаки діабетичної дисліпідемії чітко виявлялися у жінок з наявністю підтвердженого ЦД-2, для якої були характерні всі показники порушення ліпідного обміну, а найвищі рівні загального холестерину (ЗХ) було встановлено в групі коморбідного перебігу ЦД-2 та ОА.

Отримані дані можуть свідчити щодо наявних тригерів метаболічних змін у жінок в пре- та постменопаузі за наявності ЦД-2 та ОА. При цьому особливо це проявляється за умови коморбідного перебігу даних захворювань, оскільки результати дослідження показують суттєве достовірне переважання показників порушення обміну ліпідів та глюкози, а також показників конституційної будови як над контрольними значеннями, так й над значеннями у жінок з ізольованим перебігом ЦД-2 та ОА.

Проводячи оцінку структурно-функціонального стану колінних суглобів у жінок з ОА та при поєднанні з ЦД-2 було відзначено, що отримані нами дані підтверджують той факт, що ЦД-2 обтяжує перебіг ОА. Так, встановлено, що інтенсивність більового синдрому достовірно переважала в групі коморбідної патології ЦД-2 та ОА. Проводячи оцінку даних рентгенологічного дослідження колінних суглобів у жінок з ОА, було відмічено наявність характерних рентгенологічних змін при ОА, які проявлялися звуженням суглобової щілини, кістковими крайовими розростаннями та субхондральним остеосклерозом, при цьому було зафіксовано, що наявність множинних остеофітів та частота виявлення синовіїту достовірно переважала в групі поєднаної патології. За результатами анкетування жінок серед факторів, високоасоційованих зі зміною за шкалою ВАШ, було визначено наявність ЦД-2, тривалість менопаузи та ОА. Водночас слід зазначити, що поєднання ОА з

ЦД-2 суттєво впливає на підвищення значень функціонального дефіциту суглобів за шкалою WOMAC та загального значення за шкалою WOMAC. Також, за результатами множинного лінійного регресійного аналізу було виявлено, що збільшення рівню фосфору у жінок з ОА достовірно ($p = 0,008$) асоційовано зі зменшенням довжини за шкалою ВАШ [95,0 % ДІ -25,044 - 3,893].

При визначенні нейровегетативних, метаболіко-ендокринних та психо-емоційних симптомів клімаксу жінок за допомогою модифікованого менопаузального індексу нами виявлено значне переважання частоти та вираженості проявів клімаксу у осіб із ОА та ЦД-2 та у жінок із їх коморбідним перебігом порівняно із КГ. Було встановлено, що тривалість менопаузи значно переважає у жінок із ЦД-2 та особливо у хворих із коморбідним його перебігом із ОА порівняно із хворими з ОА та особами групи контролю. Зафіксовані найнижчі рівні естрадіолу у жінок групи поєднаної патології ЦД-2 та ОА та групи ізольованого перебігу ОА цілковито підтверджують значний взаємозв'язок між розвитком ОА та втратою естрогену у жінок під час менопаузи.

Для пошуку нових маркерів ранньої діагностики ОА в постменопаузі та створення прогностичної моделі нами було обрано два специфічні маркери – *вісфатін* та *гомоцистеїн*. В проведеному дослідженні достовірно констатовано ($p < 0,001$) порушення вуглеводного та ліпідного обміну у жінок в пре- та постменопаузі на тлі гіпервісфатінемії та гіпергомоцистеїнемії при ОА та ЦД-2, особливо при їх коморбідному поєднанні порівняно з групою контролю відносно здорових жінок того ж віку.

При визначенні патогенетичної ролі *вісфатіну* нами було зафіксовано метаболічні порушення у жінок постменопаузального віку на тлі ОА та ЦД-2 за вірогідним ($p < 0,001$) збільшенням рівнів вісфатіну при ізольованому перебігу ОА ($4,2 \pm 1,1$ нг/мл) та ЦД-2 ($3,9 \pm 1,2$ нг/мл) та при їх коморбідності ($5,5 \pm 1,0$ нг/мл) порівняно з рівнями відносно здорових жінок відповідного

віку ($1,8 \pm 0,5$ нг/мл). Найвищий рівень вісфатину зафіксовано в групі коморбідної патології ЦД-2 та ОА.

Збільшені рівні вісфатину у жінок з поєднаною патологією є ознакою ослаблення компенсаторних можливостей організму. Отримані значення підтверджують роль синтезу цитокінів у розвитку порушення захисного балансу, що дає підстави вважати дію адипоцитокінів одним із основних механізмів зміни показників вуглеводного та ліпідного обміну.

В той же час, була визначена наявність метаболічних порушень в організмі жінки в пре- та постменопаузі під впливом ОА та ЦД-2 за вірогідним збільшенням рівнів *гомоцистеїну* при наявності ОА, ЦД-2 і при коморбідному їх поєднанні порівняно з рівнями практично здорових жінок контрольної групи. Найвищий рівень гомоцистеїну ($23,6 \pm 6,1$ ммоль/л, $p < 0,001$) було зазначено в групі коморбідної патології у жінок із ЦД-2 та ОА на тлі постменопаузи.

Патогенетична роль гіпергомоцистеїнемії в пре- та постменопаузі при ЦД-2 та ОА пов'язана з порушенням гомоцистеїнового балансу і потраплянням токсичних продуктів метаболізму в кровотік, зокрема в кістковий, що разом із іншими факторами (симпатична активність, вазоконстрикція та розслаблення, місцеві ефекти метаболітів, циркулюючі гормони, інш.) провокує його зменшення і зниження міцності кісток. Було встановлено, що гіпергомоцистеїнемія ускладнюється зниженими рівнями естрадіолу зважаючи на їх негативний зв'язок. Також, нами було зафіксовано, що збільшення рівню гомоцистеїну достовірно ($p < 0,001$) асоціювалося зі збільшенням довжини за шкалою ВАШ [95,0% ДІ 0,514–1,201].

За отриманими результатами показників ліпідного обміну у жінок при ЦД-2 та ОА були визначені значні рівні взаємозалежностей усіх показників ліпідного обміну: ЗХ, ТГ, ЛПВЩ та ЛПНЩ, як і ЛПДНЩ й КА, які вказували на прямі кореляційні взаємозв'язки (більшістю помірної сили) з рівнями гомоцистеїну та вісфатину в крові обстежених жінок (більш визначні при коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА). Так, вісфатин достовірно прямо із

середньою силою корелював із рівнями гомоцистеїну ($r = 0,468$; $p = 0,012$), ЗХ ($r = 0,560$; $p = 0,013$), ТГ ($r = 0,577$; $p = 0,028$), ЛПВЩ ($r = 0,327$; $p = 0,029$), ЛПНЩ ($r = 0,573$; $p = 0,054$) і ЛПДНЩ ($r = 0,569$; $p = 0,045$) й КА ($r = 0,403$; $p = 0,042$).

При цьому, рівні гомоцистеїну крові визначили дещо менші вірогідні середньої сили кореляційні рівні взаємозалежностей із показниками ліпідного обміну жінок із ЦД-2 та ОА. Так, гомоцистеїн вірогідно прямо із середньою силою корелював із рівнями ЗХ ($r = 0,465$; $p = 0,016$), ТГ ($r = 0,402$; $p = 0,015$), ЛПВЩ ($r = 0,306$; $p = 0,012$), ЛПНЩ ($r = 0,390$; $p = 0,048$), ЛПДНЩ ($r = 0,406$; $p = 0,012$) і КА ($r = 0,306$; $p = 0,041$).

При коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА були відзначені виражено більші (переважно середньої сили) вірогідні прямі кореляційні взаємозв'язки вісфатіну та гомоцистеїну із показниками глюкозо-інсулінового обміну обстежених. Так, вісфатін констатував прямі переважно середньої сили кореляційні взаємозв'язки із індексом НОМА ($r = 0,300$; $p = 0,040$), рівнями інсуліну та глікозильованого гемоглобіну (відповідно $r = 0,395$; $p = 0,046$ і $r = 0,215$; $p = 0,009$) та рівнями глюкози в 6.00, 12.00 та 21.00 год. (відповідно $r = 0,374$; $p = 0,056$; $r = 0,420$; $p = 0,037$ і $r = 0,343$; $p = 0,042$).

При цьому, рівні гомоцистеїну крові з дещо нижчими кореляційними коефіцієнтами були взаємопов'язані з показниками вуглеводного обміну пацієнток: із індексом НОМА ($r = 0,290$; $p = 0,022$), рівнями інсуліну та глікозильованого гемоглобіну (відповідно $r = 0,362$; $p = 0,027$ і $r = 0,331$; $p = 0,058$) та рівнями глюкози в 6.00, 12.00 та 21.00 год. (відповідно $r = 0,364$; $p = 0,021$; $r = 0,335$; $p = 0,057$ і $r = 0,243$; $p = 0,053$).

Отримані дослідженням результати вказують на досить тісний взаємозв'язок інсулінорезистентності й ЦД-2 через вісфатін та гомоцистеїн, а також, розвиток ОА. Результати проведеного дослідження вказують на наявність прямих вірогідних взаємозалежностей між збільшеними рівнями вісфатіну та гомоцистеїну і ймовірним ризиком розвитку ОА у жінок в пре- та постменопаузі за наявності ЦД-2.

Для більш точного визначення ролі вісфатину і гомоцистеїну у протіканні коморбідних станів був використаний багатofакторний статистичний метод - регресійний аналіз, згідно з яким була розроблена математична модель для прогнозування раннього ОА у жінок в пре- та постменопаузі хворих на ЦД-2. В регресійному аналізі використовувалися методи одночасного входу та зворотного виключення Вальда змінних в математичну модель для отримання найбільш вірогідних незалежних предикторів виникнення ОА.

При одночасному аналізі усіх вивчених маркерів достовірними предикторами раннього ОА на тлі ЦД-2 та постменопаузи виявилися рівні вісфатину та гомоцистеїну: відповідно ВШ = 4,046 [95,0 % ДІ 1,498 –10,923] ($p = 0,006$) та ВШ = 2,406 [95,0 % ДІ 1,390 – 4,166] ($p = 0,002$). Зазначені два маркери високоасоційовані з наявністю ОА у обстежаних жінок. До моделі прогнозування розвитку ОА у жінок відповідного віку з ЦД-2 було включено також інші найбільш значимі предиктори, зокрема ІМТ, обвід талії та рівні ЛПДНЩ, які за даними регресійного аналізу визначили достовірну асоціацію з наявністю ОА у жінок пре- та постменопаузального віку з ЦД-2.

Лінійний компонент рівняння біноміальної регресії для практичного застосування та розрахунку вірогідності ризику наявності ОА сформували за наступною формулою:

$$Y = -22,244 + [\text{ІМТ, кг/м}^2 \times 2,118] - [\text{Обвід талії, см} \times 0,788] - \\ - [\text{ЛПДНЩ, ммоль/л} \times 3,683] + [\text{Вісфатін, нг/мл} \times 3,475] + \\ + [\text{Гомоцистеїн, ммоль/л} \times 1,286]$$

За даними ROC-аналізу було визначено оптимальне граничне значення коефіцієнта розробленої моделі на рівні 0,7900, за якого показники ефективності моделі становили: чутливість — 95,2 %; специфічність — 95,0 %.

Для оптимізації лікування жінок в пре- та постменопаузі на ЦД-2 та ОА було запропоновано схему терапії, що включала використання α -ліпоєвої

кислоти (АЛК), дієтотерапію. Тривалість терапії - 12 тижнів. Визначення ефективності лікування препаратом АЛК здійснювалось на підставі встановлення параметрів вуглеводного та ліпідного обміну, рівня інсуліну, вісфатину та гомоцистеїну, даних анкетування ВАШ та балів WOMAC. Дослідження було проведене в динаміці для 62 жінок групи коморбідної патології ЦД-2 та ОА, які були розподілені на дві групи: 1а (n=22) – пацієнтки, що приймали АЛК, та 2а (n=22) – ті, що не приймали додатково АЛК. Після 3-місячної терапії з використанням АЛК відзначено зменшення показників анкетування ВАШ (в спокої, в динаміці) та WOMAC. Серед лабораторних показників спостерігалось потенційне покращення компенсації обміну вуглеводів: глюкози крові натщерце, глікозильованого гемоглобіну, рівня інсуліну крові, індексу НОМА-IR і найбільш вірогідні зміни відзначались у жінок, що приймали АЛК. Достовірно ($p=0,03$) зафіксовано, що в 1 групі жінок, що приймали АЛК, виявлені значно знижені рівні інсуліну як порівняльно зі значенням до лікування, так і в порівнянні з групою контролю після лікування. Зниження рівня ЗХ та ТГ було статистично значуще у жінок 1ї групи з додаванням АЛК.

У жінок 1ї групи відмічалось статистично значуще зменшення рівню адипокіну вісфатину, який мав рівень до лікування в $5,5 \pm 1,0$ нг/мл і мав зниження до $5,06 \pm 1,0$ нг/мл ($p<0,001$) порівняно до та після лікування. Статистично вагоме зменшення вмісту вісфатину в 1 групі з АЛК є результатом активації компенсаторного механізму, спрямованого на зниження рівня інсулінорезистентності, пригнічення активності сигнальних шляхів та запальних процесів, і підвищення чутливості до ендогенного інсуліну на тлі використання АЛК.

Запропонований спосіб терапії з використанням АЛК сприяв статистично значущому покращенню стану адипоцитокінового балансу, а саме статистично значущому зниженню рівня протизапального та інсулінсенсibiliзуювального адипокіну – вісфатину, зменшенню рівня інсуліну, покращенню параметрів вуглеводного та ліпідного обмінів, а також,

послабленню клінічних проявів ОА. Отримані результати свідчать про доцільність використання АЛК як допоміжної терапії до схеми лікування жінок з ЦД-2 в поєднанні з ОА в пре- та постменопаузі.

Таким чином, значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні клінічного значення вісфатіну та гомоцистеїну при коморбідних станах у жінок постменопаузального віку з ЦД-2 та ОА на підставі вивчення клініко-амнестичних особливостей пацієнток, оцінки вуглеводного, ліпідного обмінів, структурно-функціонального стану суглобів, із визначенням маркерів раннього ОА для підвищення ефективності діагностики та терапії хворих на ЦД-2 жінок в пре- та постменопаузі в поєднанні з ОА.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, остеоартроз, гомоцистеїн, вісфатін, адіпокіни, пременопауза, постменопауза, ожиріння, клініко-анамнестична характеристика, особливості метаболізму, жінки, інсулінорезистентність, коморбідне поєднання, прогноз.

ANNOTATION

Cherpita V.O. Clinical significance of homocysteine and visfatin in pre- and postmenopausal women with type 2 diabetes in combination with osteoarthritis. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty "Internal Diseases" - Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The defense of the dissertation will be held at Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv 2023.

This dissertation is devoted to the study of clinical and anesthetic features of postmenopausal women with the tracking of changes in the parameters of lipid, carbohydrate, calcium-phosphorus metabolism, with an assessment of the functional state of the knee joints and their structural changes; with the study of clinical manifestations of menopause and determination of estradiol levels; with the study of the content of the adipokine visfatin and homocysteine to find probable new predictors of the occurrence of early osteoarthritis (OA), reproducing the main goal of the work: optimization of diagnosis and treatment of pre- and postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in combined with OA by studying the clinical significance of homocysteine and visfatin.

120 pre- and postmenopausal women with OA and T2DM were subjected to clinical and laboratory examination, of which 20 women were patients with T2DM, 22 women had resolved OA, and 62 patients had combined pathology of T2DM and OA. The control group (CG) consisted of 16 practically healthy pre- and postmenopausal women. As a result of the conducted research, it was found that in women with isolated OA and with T2DM in combination with OA, data were obtained on violations of the structural and functional state of the knee joints, which worsened in the presence of comorbidity. After evaluating the compensation of carbohydrate metabolism, the results were obtained that in patients with isolated DM-2 and the combined course of DM-2 and OA, there was a deterioration of the

compensation of carbohydrate metabolism with the addition of OA. The highest levels of insulin were obtained in women of group 3 with comorbid course of T2DM and OA.

We determined the presence of metabolic disorders in the body of a pre- and postmenopausal woman under the influence of OA and T2DM, and the obtained results fully confirm the interdependence of overweight, hyperglycemia associated with increased insulin levels, arterial hypertension and dyslipidemia. Signs of diabetic dyslipidemia were clearly seen in women with confirmed T2DM, which was characterized by all indicators of lipid metabolism disorders, namely: an increase in the level of triglycerides (TG), a decrease in the level of high-density lipoproteins (HDL-C) and an excess of low-density lipoproteins (LC LDL), and the highest levels of total cholesterol (TC) were found in the group with a comorbid course of DM-2 and OA.

The obtained data may testify to the existing triggers of metabolic changes in pre- and postmenopausal women in the presence of T2DM and OA. At the same time, this is especially evident in the case of the comorbid course of these diseases, since the results of the study show a significant and reliable prevalence of indicators of lipid and glucose metabolism disorders, as well as indicators of the constitutional structure both over the control values and over the values in women with an isolated course of T2DM and OA .

When assessing the structural and functional state of the knee joints in women with OA and in combination with T2DM, it was noted that the data we obtained confirm the fact that T2DM aggravates the course of OA. Thus, it was established that the intensity of the pain syndrome reliably prevailed in the group of comorbid pathology of T2DM and OA. When evaluating the data of X-ray examination of knee joints in women with OA, it was noted the presence of characteristic X-ray changes in OA, which were manifested by narrowing of the joint space, bone marginal growths and subchondral osteosclerosis, while it was recorded that the presence of multiple osteophytes and the frequency of detection of synovitis significantly prevailed in group of combined pathology. According to the results of

the women's questionnaire, among the factors highly associated with the change according to the VAS scale, the presence of T2DM, the duration of menopause and OA were determined. At the same time, it should be noted that the combination of OA with T2DM has a significant effect on increasing the values of the functional deficit of joints according to the WOMAC scale and the total value according to the WOMAC scale. Also, according to the results of multiple linear regression analysis, it was found that an increase in the level of phosphorus in women with OA is significantly ($p = 0.008$) associated with a decrease in length according to the VAS scale [95.0% CI -25.044 -3.893].

When determining the neurovegetative, metabolic-endocrine and psycho-emotional symptoms of menopause in women using the modified menopausal index, we found a significant prevalence of the frequency and severity of menopause manifestations in people with OA and T2DM and in women with their comorbid course compared to CG. It was established that the duration of menopause significantly prevails in women with T2DM and especially in patients with its comorbid course with OA compared to patients with OA and individuals of the control group. The lowest estradiol levels recorded in women in the group of combined DM-2 pathology and OA and in the group of isolated OA fully support the significant relationship between the development of OA and the loss of estrogen in women during menopause.

To search for new markers for the early diagnosis of OA in postmenopause and to create a prognostic model, we chose two specific markers - visfatin and homocysteine. In the conducted study, it was reliably established ($p < 0.001$) a violation of carbohydrate and lipid metabolism in pre- and postmenopausal women against the background of hypervisfatinemia and hyperhomocysteinemia in OA and T2DM, especially in their comorbid combination compared to a control group of relatively healthy women of the same age.

When determining the pathogenetic role of visfatin, we recorded metabolic disorders in postmenopausal women against the background of OA and T2DM due to a probable ($p < 0.001$) increase in visfatin levels in the isolated course of OA (4.2

± 1.1 ng/ml) and T2DM. 2 (3.9 ± 1.2 ng/ml) and with their comorbidity (5.5 ± 1.0 ng/ml) compared to the levels of relatively healthy women of the corresponding age (1.8 ± 0.5 ng/ml). The highest level of visfatin was recorded in the group of comorbid pathology of T2DM and OA.

Increased levels of visfatin in women with combined pathology are a sign of a weakening of the body's compensatory capabilities. The obtained values confirm the role of cytokine synthesis in the development of a violation of the protective balance, which gives reason to consider the action of adipocytokines as one of the main mechanisms of changes in carbohydrate and lipid metabolism indicators.

At the same time, the presence of metabolic disorders in the body of a pre- and postmenopausal woman under the influence of OA and T2DM was determined by the likely increase in homocysteine levels in the presence of OA, T2DM and their comorbid combination compared to the levels of practically healthy women in the control group. The highest homocystein level (23.6 ± 6.1 mmol/l, $p < 0.001$) was noted in the group of comorbid pathology in women with T2DM and OA against the background of postmenopause.

The pathogenetic role of hyperhomocysteinemia in pre- and postmenopause in T2DM and OA is associated with a violation of the homocysteine balance and the entry of toxic metabolic products into the bloodstream, in particular into the bone, which together with other factors (sympathetic activity, vasoconstriction and relaxation, local effects of metabolites, circulating hormones, etc.) provokes its decrease and decrease in bone strength. It has been established that hyperhomocysteinemia is complicated by reduced estradiol levels due to their negative relationship. Also, we recorded that an increase in the level of homocysteine was significantly ($p < 0.001$) associated with an increase in length according to the VAS scale [95.0% CI 0.514–1.201].

According to the obtained results of lipid metabolism indicators in women with type 2 diabetes and OA, significant levels of interdependencies of all lipid metabolism indicators were determined: CG, TG, HDL and LDL, as well as VLDL and KA, which indicated direct correlation relationships (mostly of moderate

strength) with the levels of homocysteine and visfatin in the blood of the examined women (more prominent in the comorbid combination of T2DM and OA). Thus, visfatin was reliably directly correlated with the average strength with the levels of homocysteine ($r = 0.468$; $p = 0.012$), triglycerides ($r = 0.560$; $p = 0.013$), TG ($r = 0.577$; $p = 0.028$), HDL ($r = 0.327$; $p = 0.013$). $p = 0.029$), LDL ($r = 0.573$; $p = 0.054$) and VLDL ($r = 0.569$; $p = 0.045$) and CA ($r = 0.403$; $p = 0.042$).

At the same time, blood homocysteine levels determined slightly lower probable correlation levels of the average strength of interdependencies with indicators of lipid metabolism in women with T2DM and OA. Thus, homocysteine was probably directly correlated with the average strength with the levels of cholesterol ($r = 0.465$; $p = 0.016$), TG ($r = 0.402$; $p = 0.015$), HDL ($r = 0.306$; $p = 0.012$), LDL ($r = 0.390$; $p = 0.015$). $p = 0.048$), LPDNSH ($r = 0.406$; $p = 0.012$) and CA ($r = 0.306$; $p = 0.041$).

In the case of a comorbid combination of DM-2 and OA, significantly larger (mainly medium strength) probable direct correlations of visfatin and homocysteine with indicators of glucose-insulin metabolism of the subjects were noted. Thus, visfatin established direct correlations of mostly medium strength with the NOMA index ($r = 0.300$; $p = 0.040$), levels of insulin and glycosylated hemoglobin (respectively $r = 0.395$; $p = 0.046$ and $r = 0.215$; $p = 0.009$) and levels glucose at 6.00, 12.00 and 21.00 (respectively, $r = 0.374$; $p = 0.056$; $r = 0.420$; $p = 0.037$ and $r = 0.343$; $p = 0.042$).

At the same time, blood homocysteine levels with slightly lower correlation coefficients were interrelated with indicators of carbohydrate metabolism of patients: with the NOMA index ($r = 0.290$; $p = 0.022$), levels of insulin and glycosylated hemoglobin (respectively, $r = 0.362$; $p = 0.027$ and $r = 0.331$; $p = 0.058$) and glucose levels at 6:00 a.m., 12:00 p.m. and 9:00 p.m. (respectively $r = 0.364$; $p = 0.021$; $r = 0.335$; $p = 0.057$ and $r = 0.243$; $p = 0.053$).

The results of the study indicate a fairly close relationship between insulin resistance and T2DM through visfatin and homocysteine, as well as the development of OA. The results of the conducted study indicate the presence of direct, probable

interdependencies between increased levels of visfatin and homocysteine and the probable risk of developing OA in pre- and postmenopausal women in the presence of T2DM.

To more accurately determine the role of visfatin and homocysteine in the course of comorbid conditions, a multivariate statistical method was used - regression analysis, according to which a mathematical model was developed for predicting early OA in pre- and postmenopausal women with type 2 diabetes. In the regression analysis, the methods of simultaneous entry and reverse Wald exclusion of variables were used in the mathematical model to obtain the most likely independent predictors of the occurrence of OA.

In the simultaneous analysis of all the studied markers, the levels of visfatin and homocysteine were found to be reliable predictors of early OA against the background of T2DM and postmenopause: respectively, VS = 4.046 [95.0 % CI 1.498 –10.923] (p = 0.006) and VS = 2.406 [95.0 % CI 1.390 – 4.166] (p = 0.002). These two markers are highly associated with the presence of OA in the examined women. Other most significant predictors were also included in the model for predicting the development of OA in age-matched women with T2DM, in particular, BMI, waist circumference, and VLDL levels, which, according to regression analysis, determined a reliable association with the presence of OA in women of pre- and postmenopausal age with T2DM. -2.

The linear component of the binomial regression equation for practical application and calculation of the probability of the risk of OA was formed according to the following formula:

$$Y = -22.244 + [\text{BMI, kg/m}^2 \times 2.118] - [\text{waist circumference, cm} \times 0.788] - [\text{VLDL, mmol/l} \times 3.683] + [\text{Visfatin, ng/ml} \times 3.475] + [\text{Homocysteine, mmol/l} \times 1.286]$$

According to the ROC analysis, the optimal limit value of the coefficient of the developed model was determined at the level of 0.7900, for which the indicators of the model's effectiveness were: sensitivity — 95.2%; specificity — 95.0%.

To optimize the treatment of pre- and postmenopausal women with type 2 diabetes and OA, a therapy scheme was proposed that included the use of α -lipoic acid (ALA), diet therapy. Duration of therapy - 12 weeks. Determination of the effectiveness of treatment with the drug ALA was carried out on the basis of establishing the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, the level of insulin, visfatin and homocysteine, data from the VASH questionnaire and WOMAC scores. The study was conducted in dynamics for 62 women of the group of comorbid pathology of DM-2 and OA, who were divided into two groups: 1a (n=22) - patients who took ALA, and 2a (n=22) - those who did not additionally ALK. After a 3-month therapy using ALA, a decrease in VAS (at rest, in dynamics) and WOMAC questionnaires was noted. Among the laboratory indicators, there was a potential improvement in carbohydrate metabolism compensation: fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood insulin level, HOMA-IR index, and the most likely changes were observed in women taking ALA. Significantly ($p=0.03$) it was recorded that in 1 group of women taking ALA, significantly reduced levels of insulin were found both in comparison with the value before treatment and in comparison with the control group after treatment. The decrease in the level of ZH and TG was statistically significant in women of the 1st group with the addition of ALA.

In women of the 1st group, there was a statistically significant decrease in the level of the adipokine visfatin, which had a level before treatment of 5.5 ± 1.0 ng/ml and had a decrease to 5.06 ± 1.0 ng/ml ($p<0.001$) compared to and after treatment. A statistically significant decrease in the content of visfatin in 1 group with ALA is the result of the activation of a compensatory mechanism aimed at reducing the level of insulin resistance, suppressing the activity of signaling pathways and inflammatory processes, and increasing the sensitivity to endogenous insulin against the background of the use of ALA.

The proposed method of therapy using ALA contributed to a statistically significant improvement in the state of adipocytokine balance, namely a statistically significant decrease in the level of the anti-inflammatory and insulin-sensitizing

adipokine - visfatin, a decrease in the level of insulin, an improvement in the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, as well as an alleviation of the clinical manifestations of OA. The obtained results indicate the expediency of using ALA as an adjunctive therapy to the treatment scheme of women with T2DM in combination with OA in pre- and postmenopause.

Thus, the significance of the obtained results lies in the scientific substantiation of the clinical value of visfatin and homocysteine in comorbid conditions in postmenopausal women with T2DM and OA based on the study of the clinical and anamnestic features of the patients, assessment of carbohydrate and lipid metabolism, the structural and functional state of the joints, with determination of markers of early OA to increase the effectiveness of diagnosis and therapy of pre- and postmenopausal women with T2DM in combination with OA.

Key words: type 2 diabetes, osteoarthritis, homocysteine, visfatin, adipokines, premenopause, postmenopause, menopause, clinical and anamnestic characteristics, metabolic features, women, insulin resistance, comorbid combination, prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР

У фахових виданнях (основні наукові результати дисертації):

(* особистий вклад дисертанта)

1. Черпіта В.О. Клініко-анамнестична характеристика та особливості метаболізму гомоцистеїну у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі. Українській ревматологічний журнал. 2021; 4 (86): 27-31. (*- визначено клініко-амнестичні характеристики та особливості метаболізму гомоцистеїну у жінок із ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі).
2. Черпіта В.О. Визначення клінічних та метаболічних особливостей у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі на тлі порушень метаболізму вісфатіну. Українській терапевтичний журнал. 2021; 4: 45-50. (*- визначено метаболічні особливості у жінок із ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі на тлі порушення метаболізму вісфатіну).
3. Cherpita V., Zhuravlyova L. Clinical significance of visfatin and homocysteine in forecasting of osteoarthritis in women of pre-and postmenopausal age with type 2 diabetes mellitus. Світ Медицини та Біології. 2022; 1(79): 63- 68 (* - побудовано прогностичну модель розвитку раннього ОА). *Web of Science*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Cherpita V., Zhuravlyova L. The level of visfatin and indicators of carbohydrate and lipid metabolism in postmenopausal women with the combined pathology of type 2 diabetes and osteoarthritis. Терапевтический вестник Узбекистана. 2022; 3: 133. (* - встановлено взаємозв'язок рівня вісфатіну у жінок з ЦД-2 й ОА).

2. Cherpita V. Influence of hypervisfatinemia on the expression of metabolic disorders in women in pre-menopause, patients with type 2 diabetes mellitus. Збірник тез за матеріалами конференції «International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC - 2021». 2021; с.81-82.
3. Черпіта В.О. Гіпергомоцистеїнемія як обтяжливий фактор активності остеоартрозу у жінок в постменопаузі з цукровим діабетом 2 типу. Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали VII Міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції Харків, 22-23.04.2021. с.141-142.
4. Черпіта В.О. Визначення взаємозалежностей показників метаболізму глюкози та ліпідного обміну із рівнями вісфатину у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі. Збірник тез за матеріалами конференції «Фестиваль молодіжної науки. Медицина III тисячоліття». 2022; с.142
5. Cherpia V., Zhuravlyova L. Determination of the relationship of visphatin and homocysteine levels with indicators of glucose metabolism and lipid metabolism in peri- and postmenopause women with type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. EUREKA: Health Sciences, 1, 34–42; (* - визначено взаємозалежності показників метаболізму глюкози та ліпідного обміну із рівнями вісфатину та гомоцистеїну у жінок із ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі).
6. Черпіта В.О. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на показники глюкозо-інсулінового, ліпідного обміну та рівень вісфатину у пацієнок постменопаузального віку з цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків, 13-15 лютого 2023 р.), с. 128-129.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Журавльова Л.В., Черпіта В.О., авторське свідоцтво ХНМУ. Прогностична модель ризику розвитку остеоартрозу у жінок хворих цукровим діабетом 2-го типу в пре- та постменопаузі. Авторське свідоцтво UA №117744 від 03.04.2023.
2. Черпіта В.О., Журавльова Л.В. Особливості розвитку раннього остеоартрозу у жінок, хворих на ЦД 2-го типу, в пре- та постменопаузі. Ліки України плюс. 2019 №3 (39): с.15-19.
3. Журавльова Л.В., Черпіта В.О. Гормонально-метаболічний статус жінок в пре- та постменопаузі, хворих на ЦД 2 типу. Український ревматологічний журнал. 2019; №3 (81): 64-69.
4. Черпіта В. О. Етичні аспекти проблеми збереження жінкою в пре- і постменопаузі працездатності завдяки ранній діагностиці інвалідизуючих ускладнень. Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки : матеріали реферативної конференції, присвяченої засновнику біоетики В. Р. Поттеру, м. Харків. 19 лютого 2019. – Харків, 2019. – С. 68.

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	24
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СВОЄЧАСНУ ДІАГНОСТИКУ ТА ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК В ПЕРИ- ТА ПОСТМЕНОПАУЗІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ОСТЕОАРТРОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	35
1.1 Гормонально-метаболический статус жінок в пери- та постменопаузі, хворих на ЦД-2.....	35
1.2 Особливості розвитку раннього ОА у жінок постменопаузального віку з ЦД-2.....	40
1.3 Вісфатін як прозапальних цитокінів в індукції ІР при ЦД-2 та розвитку ОА.....	43
1.4 Відомі наслідки гіпергомоцистеїнемії в розвитку патологічних змін суглобу.....	47
1.5 Сучасні підходи до оптимізації терапії жінок з коморбідною патологією ЦД-2 та ОА в пери- та постменопаузі.....	53
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИ	56
2.1 Дизайн дослідження.....	56
2.2 Методи дослідження.....	58
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК В ПЕРИ- ТА ПОСТМЕНОПАУЗІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ.....	66
3.1 Клінічна характеристика тематичних жінок.....	66
3.2 Особливості ліпідного обміну у жінок з ЦД-2, ОА та при поєднаному перебігу цих захворювань.....	74
3.3 Особливості вуглеводного обміну у жінок з ЦД-2, ОА та при їх коморбідності.....	79

3.4 Оцінка структурно-функціонального стану коліних суглобів у жінок з ОА та при поєднанні з ЦД-2.....	80
3.5 Оцінка рівнів досліджувальних маркерів у жінок з ЦД-2, ОА та при поєднанній патології.....	87
Висновки до розділу 3.....	89
РОЗДІЛ 4 ВИЗНАЧЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІКО-АМНЕСТИЧНИМИ, БІОХІМІЧНИМИ, РЕНТГЕНОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА ДОСЛІДЖУВАНИМИ МАРКЕРАМИ У ЖІНОК ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ОСТЕОАРТРОЗ ТА ПРИ ПОЄДНАННОМУ ПЕРЕБІГУ ЦИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	91
4.1 Кореляційні зв'язки показників ліпідного обміну та маркерів, які вивчали (вісфатін та гомоцистеїн).....	91
4.2 Кореляційні зв'язки показників глюкозо-інсулінового обміну та маркерів, які вивчали (вісфатін та гомоцистеїн).....	97
4.3 Кореляційні зв'язки показників ОА та маркерів, які вивчали (вісфатін та гомоцистеїн), а також взаємозв'язок фізикально-амнестичних показників жінок та досліджених маркерів.....	100
4.4 Побудування моделі прогнозування ризику розвитку раннього остеоартрозу у жінок в пери- та постменопаузі у з цукровим діабетом 2 типу.....	119
Висновки до розділу 4.....	128
РОЗДІЛ 5 ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК В ПЕРИ- ТА ПОСТМЕНОПАУЗІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ОСТЕОАРТРОЗ	131
Висновки до розділу 5.....	141
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	142

ВИСНОВКИ.....	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	165
ДОДАТОК А.....	192
ДОДАТОК Б.....	194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ACR – американський коледж ревматологів

Ca - кальцій

HbA1c – глікований гемоглобін

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

IDF – міжнародна федерація діабета

IR – інсулінорезистентність

NAMPT - нікотинамідфосфорибозилтрансфераза

OARSI – міжнародна спільнота по вивченню остеоартроза

P – фосфор

Ro - рентгенологічне дослідження

АГ – артеріальна гіпертензія

АЛК – альфа-ліпоєва кислота

АТ – артеріальний тиск

ВЖК - вільні жирні кислоти

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГНТ – глюкоза натщесерце

ДІ – довірчий інтервал

ДМ – діабетична мікроангіопатія

ДН – діабетична нейропатія

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЗХ – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ІРІ – імунореактивний інсулін

КА – коефіцієнт атерогенності

КГ – контрольна група

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МСК – метаболіко-ендокринні симптоми клімаксу

НАД - нікотинамідаденіндинуклеотид

НСК – нейровегетативні симптоми клімаксу

ОА - остеоартроз

ОС – окружність стегон

ОТ – окружність талії

ОТ/ОС – співвідношення окружності талії до окружності стегон

ПМТ – підвищена маса тіла

ПСК – психоемоційні симптоми клімаксу

СРБ – С-реактивний білок

САТ – систолічний артеріальний тиск

ТГ – тригліцериди

ЦД-2 – цукровий діабет 2-го типу

ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів

ВСТУП

Останніми роками світова наукова спільнота наголошує на справжню епідемію хронічних неінфекційних захворювань [1, 120, 121, 205], а ЦД-2 безумовно займає лідуєчі позиції в рейтингу найактуальніших хвороб сучасності [82, 206]. Протягом життя в організмі кожної жінки відбуваються гормональні коливання [69], а глибокі зміни, що відбуваються під час клімаксу, здатні посилювати коморбідність багатьох разповсюджених захворювань [58]. Зокрема, фактором ризику розвитку коморбідності ЦД-2 типу та ОА (значно збільшує шанси поєднання цих захворювань для жіночої когорти) є втрата естрогену під час пре- та постменопаузи [50], що веде до розвитку метаболічного синдрому, тяжкість якого корелює із ожирінням (особливо вісцеральним) та ІМТ [13].

Адипокін вісфатін, що експресується переважно саме вісцеральним жиром, сьогодні розглядається як новий прозапальний цитокін, який пов'язаний з енергетичним метаболізмом, імунітетом, дією інсуліну [77, 208]. На сьогодні деякими дослідженнями показано, що вісфатін може приймати специфічну участь в розвитку раннього ОА, а саме завдяки наявності можливого впливу на стимуляцію проліферації хондроцитів і остеобластів. Таким чином вісфатін може спричиняти перебудову хрящової тканини суглобів [84], активуючи в них патологічні метаболічні реакції, але незважаючи на існуючі сучасні уявлення про патогенез вісфатіну, немає єдиної думки про фізіологічну та патофізіологічну роль вісфатіну, зокрема цікавим є вивчення клінічного значення вісфатіну в розвитку ОА у жінок в пре- та постменопаузі, хворих на ЦД-2.

Гомоцистеїн в свою чергу також взаємопов'язаний із системним атеросклерозом, серцево-судинними захворюваннями, ЦД-2, ІР і порушеннями сигнального шляху інсуліну, а також, може мати виражену патологічну дію на нервові та ендотеліальні клітини, остеокласти та остеобласти, що призводить до зниження міцності кісток і до розвитку ОА

[151]. На даний час наукові дослідження аналізують взаємозв'язок між рівнем гомоцистеїну в плазмі крові та поступовим розвитком ОА в колінному суглобі [145], і хоча цих досліджень проведено недостатньо, розуміння патофізіологічних механізмів розвитку ОА дозволяє прогнозувати роль гомоцистеїну в цьому процесі, у т.ч. як фактора, що впливає на кістковий кровотік та змінює біомеханіку суглобів [73].

Дослідження нових діагностичних маркерів, безсумнівно, розширить існуюче розуміння особливостей перебігу коморбідності ЦД-2 та ОА для жінок постменопаузального періоду й стане основою для розробки більш досконалих прогностичних методів та відокремлення жінок групи ризику щодо ймовірного виникнення та прогресування патологічних станів в менопаузі, а також, для розробки ефективніших методів профілактики і медикаментозного введення таких пацієнток.

Таким чином, це дисертаційне дослідження присвячене підвищенню діагностичної ефективності та прогнозуванню ризику розвитку раннього ОА у жінок з ЦД-2 в пре- та постменопаузальному періоді, на основі комплексної оцінки клінічного значення вісфатіну та гомоцистеїну, показників вуглеводного та ліпідного обміну, структурно-функціональних змін суглобів та вираженості проявів клімаксу, а також оцінки ефективності запропонованої схеми терапії з додаванням альфа-ліпоєвої кислоти до традиційного лікування.

Гіпотеза дослідження: передбачається, що визначення нових маркерів ранньої діагностики (вісфатіну та гомоцистеїну), з урахуванням інших загальноприйнятих предикторів розвитку ОА, може бути використано для побудови моделі прогнозування ризику розвитку ОА у жінок постменопаузального віку з наявністю ЦД-2 і використано для розуміння результативності застосування комплексної діагностики та терапії жінок відповідного віку з ЦД-2 та ОА.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. НДР було виконано в рамках науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології: «Оптимізація діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0118U000950 КПКВК 2301020 – прикладна, 2018 - 2023 рр.) та «Удосконалення ефективності діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0120U102569 КПКВК 2301020 – прикладна, 2020 – 2023 рр.).

Мета і завдання дослідження

Мета – оптимізація діагностики та лікування жінок в пре- та постменопаузі, хворих на ЦД-2 в поєднанні з ОА шляхом вивчення клінічного значення гомоцистеїну та вісфатіну.

Для досягнення мети було поставлено **завдання:**

1. Вивчити клініко-амнестичні показники жінок постменопаузального віку (із проведенням антропометричних вимірів та визначенням вираженості симптомів клімаксу); вивчити лабораторні показники жінок (із визначенням параметрів ліпідного, вуглеводного обміну, рівнів естрадіолу); дослідити показники ОА у пацієток в пре- та постменопаузі (включаючи клінічні прояви ОА, структурні та функціональні зміни колінних суглобів, параметри кальцієво-фосфорного обміну), хворих на ОА та поєднану патологію ЦД-2 та ОА.
2. Провести дослідження рівнів вісфатіну та гомоцистеїну в сироватці крові у жінок відповідного віку, хворих на ЦД-2, ОА та у поєднаній патології.
3. Встановити наявність кореляційних взаємозв'язків між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, антропометричними показниками, рівнем вісфатіну, гомоцистеїну в сироватці крові та показниками структурно-функціонального стану суглобів, проявів клімаксу у жінок з ЦД-2 та ОА.

4. Побудувати прогностичну модель ризику розвитку ОА у жінок з наявністю менопаузи та хворих на ЦД-2.
5. Оцінити ефективність запропонованої схеми комплексної терапії згідно стандартів і протоколів ЦД-2 та ОА з додаванням а-ліпоєвої кислоти у жінок в пре- та постменопаузі.

Об'єкт дослідження – цукровий діабет тип 2, остеоартроз.

Предмет дослідження – визначення показників: антропометричні виміри, показники вуглеводного, ліпідного обмінів, рівні естрадіолу, вісфатіну, гомоцистеїну у сироватці крові; функціональний стан та рентгенологічні зміни коліних суглобів, дані анкетування жінок.

Методи дослідження:

1. Антропологічні – із виділенням ступеню ожиріння (надлишкова маса тіла (НМТ), 0-4) та використання спеціальних індексів: співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС); індекс маси тіла (ІМТ);
2. Лабораторні загальні клінічні – клінічний аналіз крові, сечі;
3. Лабораторні біохімічні – вивчення параметрів глюкозо-інсулінового обміну (глюкози венозної крові натще, глікемічного профілю, глікозильованого гемоглобіну за загальноприйнятими біохімічними методиками з використанням автоматизованих фотометричних систем; математичний розрахунок індексу НОМА-IR; визначення інсуліну – за допомогою імуноферментного аналізу в умовах лабораторії ЦНДЛ ХНМУ); показників обміну ліпідів (ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, КА); рівнів вісфатіну та гомоцистеїну – за допомогою імуноферментного аналізу в умовах лабораторії ЦНДЛ ХНМУ; кальцію, фосфору;
4. Інструментальні – для оцінки структурно-функціонального стану колінних суглобів;

5. Опитування - за допомогою анкетування з використанням візуально-аналогової шкали (ВАШ), опитувальника WOMAC буде оцінено характер клінічних проявів ОА, а також, за допомогою анкетування із визначенням модифікованого менопаузального індексу буде оцінена вираженість проявів клімаксу у всіх залучених жінок;
6. Статистичний – оцінка достовірності досліджених показників. При обробці результатів використовувалися параметричні статистичні методи з використанням пакету програмного забезпечення статистичної обробки даних версії 21 «IBM SPSS Statistics 21» (Statistical Product and Service Solutions – SPSS).

Наукова новизна отриманих результатів. В проведеному дослідженні вперше визначено клінічне значення та патогенетична роль вісфатину та гомоцистеїну при коморбідних станах у жінок з ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі.

Розширено наукові дані щодо виявлення взаємозв'язків між інсулінорезистентністю, компенсацією вуглеводного обміну, дисліпідемією, ІМТ, вираженістю проявів клімаксу, показниками морфо-функціональних змін колінних суглобів та активністю запального процесу із рівнями вісфатину та гомоцистеїну у жінок постменопаузального віку, що хворі на ЦД-2, ОА та поєднану патологію цих захворювань. Було доповнено наукові дані про роль адипокінів в розвитку цієї коморбідної патології, простежена вікова та естрадіолова взаємозалежність із продуктом обміну амінокислот гомоцистеїном.

В роботі доведено кореляційні зв'язки наявності метаболічних порушень в організмі жінки на тлі знижених рівнів естрадіолу та під впливом ОА й ЦД-2 зі збільшеннями рівнів досліджуваних маркерів. На основі поглибленого вивчення клініко-лабораторних даних наведено систематизовані показники з визначенням клінічного значення вісфатину та гомоцистеїну та взаємозв'язки

між провідними діагностичними критеріями при ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі.

Пацієнткам з ЦД-2 та ОА обґрунтовано клінічну необхідність визначення рівня вісфатіну з одночасним дослідженням вмісту гомоцистеїну у сироватці крові, що може використовуватись у якості діагностики патології та у якості критерію ефективності проведеної терапії.

Вперше було створено прогностичну модель ризику розвитку ОА у жінок при ЦД-2 на тлі постменопаузи, до якої було включено найбільш значимі предиктори, зокрема ІМТ, обвід талії, рівні ЛПДНЩ, вісфатіну та гомоцистеїну, які за даними регресійного аналізу визначили достовірну асоціацію з наявністю ОА у жінок пре- та постменопаузального віку з ЦД 2-го типу.

Проведене дослідження підтвердило доцільність використання α -ліпоєвої кислоти в комплексному лікуванні пацієнток постменопаузального віку з ЦД-2 та ОА. Вивчення ефективності комплексного лікування ЦД-2 та ОА дозволить удосконалити лікувальний підхід щодо попередження ускладнень у жінок із цією коморбідною патологією.

Практичне значення отриманих результатів

Визначення клінічного значення маркерів вісфатіну та гомоцистеїну дозволяє медичним працівникам покращити загальну діагностику жінок постменопаузального віку з ЦД-2 та ОА.

Проведене комплексне обстеження хворих сприяє ранній діагностиці ОА для лікарів практичної охорони здоров'я.

Вивчення ефективності комплексного лікування ЦД-2 та ОА дозволило удосконалити терапевтичні підходи до профілактики ускладнень у жінок в пре- та постменопаузі з цією коморбідною патологією.

На основі проведених досліджень запропоновано метод прогнозування ризику розвитку ОА у жінок із ЦД-2 в пре- та постменопаузі, що включає вимірювання рівнів вісфатіну та гомоцистеїну, з урахуванням ІМТ, ОТ та

показників порушення метаболізму ліпідів: «Прогностична модель розвитку раннього остеоартрозу у жінок з цукровим діабетом 2-го типу в пре- та постменопаузі». Черпіта В.О., Журавльова Л.В. Авторське свідоцтво UA №117744 від 03.04.2023.

Результати дослідження впроваджено в клінічну роботу закладів охорони здоров'я: КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»; ОКНП Чернівецька ЛШМД; кардіологічна клініка ВМКЦ ЗР; КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», а також включені до навчальних програм підготовки здобувачів освіти, лікарів-інтернів та аспірантів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології, кафедри зальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, кафедри хірургії №4 Харківського національного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету, на кафедрі внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Полтавського державного медичного університету для студентів 4 курсу, на кафедрі терапії та сімейної медицини медичного факультету Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Авторкою за темою дисертаційної роботи самостійно опрацьовано наукову літературу, здійснено відкриті дослідження та пошук інформації, визначено обсяг, мету і завдання дослідження, підтверджено та опубліковано основні висновки роботи. Дисертанткою було самостійно обрано методологічні підходи, за якими дослідження мало на меті визначити основні клініко-лабораторні діагностичні критерії при ОА та ЦД-2. Авторка самостійно проводила дослідження з вивчення вуглеводного та ліпідного обміну, збирала дані анкетування жінок. У співавторстві з д.мед.н., професором Журавльовою Л.В. (науковий керівник)

розроблена прогностична модель розвитку раннього ОА у жінок з ЦД-2 в пре- та постменопаузі.

Дисертанткою розроблено оптимальні стратегії комплексного лікування при консультативній допомозі наукового керівника д.мед.н., проф. Журавльової Л.В. Авторка проаналізувала та узагальнила усі дані, що були отримані в рамках проведенного дисертаційного дослідження, та статистично обробила здобуті результати. Усі розділи дисертації написані самостійно, висновки та практичні рекомендації розроблені у співпраці з науковим керівником. Відповідно до основних положень виконаної роботи були підготовлені доповіді на конференції, наукові роботи для публікації, дисертацію до захисту.

Апробація результатів дисертації. За матеріалами дисертації були зроблені публікації та доповіді (усні та постерні), які презентувалися на наступних наукових заходах: на Всеукраїнській НПК «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань» у рамках реалізації науково - освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України» (Харків, 2022); на VII Міжнародної НПК «Гендер. Екологія. Здоров'я» (Харків, 2021), на Міжнародній науковій міждисциплінарній конференції ISIC-2021 (Харків, 2021); на реферативній конференції, присвяченій засновнику біоетики В.Р.Поттеру «Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки» (Харків, 2019), на міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2022, 2023), на міжнародному форумі терапевтів «Актуальні проблеми захворювань внутрішніх органів» (Ташкент, Узбекистан, 2022);

Публікації. За результатами матеріалів дисертаційної роботи було опубліковано 10 наукових робіт, серед яких 2 статті у наукових фахових

виданнях України, 1 стаття у періодичному науковому виданні країни, що входить до Європейського Союзу; 1 стаття у виданні, що індексується наукометричною базою “Web of Science”; 5 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, конгресів; 1 Авторське свідоцтво. Перераховані публікації на достатньому рівні презентують теоретичні та практичні рішення, які були запропоновані в дослідженні.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали проведеної дисертаційної роботи відображені на 194 сторінках друкованого тексту українською мовою та структуровані у такі наступні розділи дисертації: вступ, огляд літератури, опис дизайну та методів дослідження, трьох розділів власних проведених досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і двох додатків. Список літератури складається з 229 джерел (з яких 179 англомовних) та займає 25 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СВОЄЧАСНУ ДІАГНОСТИКИ ТА ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК В ПЕРИ- ТА ПОСТМЕНОПАУЗИ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ОСТЕОАРТРОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Гормонально-метаболический статус жінок в пери- та постменопаузі, хворих на ЦД-2

На сьогодні питання профілактики, діагностики та лікування ЦД-2 у жінок пре- та постменопаузального періоду є актуальною медико-соціальною проблемою сучасності [20]. Адже адекватне лікування ЦД-2 і водночас активний контроль гормональних змін в клімактеричному періоді є важливими для всіх жінок, оскільки поєднання постменопаузи та ЦД-2 створює умови для їх потенційного обтяження [5]. Крім того, розвиток ЦД-2 призводить до метаболічних змін, які можуть призвести до ранньої менопаузи та погіршити симптоми клімактерію [11].

Економічний розвиток і зміни способу життя в більшості країн світу за останні десятиліття збільшили очікувану тривалість життя, але, з іншого боку, зросла кількість людей із надмірною вагою або ожирінням [27]. Усі ці зміни значно підвищили поширеність ЦД-2 [95]. Наявність ЦД-2 дуже негативно впливає на здоров'я жінки, оскільки це одне з найпоширеніших хронічних захворювань, (особливо в постменопаузі), і одне з найнебезпечніших серед серцево-судинних захворювань (ССЗ), які є основною причиною смерті в розвинених країнах [188]. Існують окремі дослідження, які досліджують взаємозв'язок між ЦД-2 та менопаузою через складну взаємодію багатьох додаткових факторів, які впливають на обидва стани [18], але через багатогранність проблеми вона все ще недостатньо вивчена. Жіночі статеві гормони контролюють обмін жирів і вуглеводів в організмі, прискорюючи розщеплення жирів і пригнічуючи синтез ліпідних фракцій, що сприяють

розвитку атеросклерозу [21]. Поступове зниження рівня естрогенів в перименопаузі призводить до порушень ліпідного обміну і формування інсулінорезистентності (ІР), що і обумовлює схильність до збільшення маси тіла в клімактеричний період [81, 111].

Відомо, що в жирових клітинах відбувається активний синтез жіночих статевих гормонів [29]. При надлишку жирової тканини і перед настанням менопаузи цей процес координації може порушуватися, а в кінці менструального циклу посилюватися [29, 36].

Накопичення великої кількості ризиків ССЗ у жінок після настання менопаузи [9] служить одним із доказів концепції «менопаузального метаболічного синдрому», в основі якої лежить нестача естрогенів і, як наслідок, перерозподіл жирової тканини, поява порушень обміну жирів і вуглеводів, патологічні зміни системного гемостазу, формування ІР [24]. Клінічне значення виявлених порушень полягає в тому, що їх поєднання асоціюється з вищим ризиком розвитку ССЗ та ЦД-2 [25]. Можливість розвитку ІР значно зростає з віком, тому ЦД-2 слід розглядати як супутнє захворювання. Проблема розвитку ЦД-2 у жінок в період менопаузи викликає особливий інтерес, оскільки зі збільшенням загальної тривалості життя третину свого життя жінка проводить в умовах дефіциту естрогенів [31].

На думку більшості авторів, верхня межа репродуктивного періоду обмежена віком 45 років, що пов'язано з генетично запрограмованою кількістю тканини яєчників. Після цього починається перименопауза (менопауза), яка триває 4-6 років [38, 39]. Враховуючи особливу інтенсивність системних змін, зумовлених ослабленням функції яєчників, значного медичного значення набуває відокремлення періоду перименопаузи та її окремих фаз [42]. Перименопауза характеризується гіпергонадотропним гіпогонадизмом: компенсаторним підвищенням рівня гонадотропнів (особливо ФСГ) у плазмі крові та прогресуючою недостатністю естрогенів та інгібіну [43]. Вищезазначені гормональні зміни призводять до розвитку

ановуляторних менструальних циклів, які характеризуються порушеннями менструального циклу та зниженням фертильності [96].

У деяких жінок (близько 5-10%) менопауза клінічно не спостерігається [119]. Це видно з того факту, що у таких жінок менструації регулярні аж до настання менопаузи, а симптоми естрогенної недостатності ще відсутні [4, 7]. Коли мова йде про менопаузальний перехід, то можна виділити чотири види перебігу менструального циклу [7]: нормальний, або типовий; змінені регулярні цикли із затримкою менструації, які варіюються від кількох днів-тижнів до кількох місяців; олігоменорея; чергування олігоменореї з дисфункціональними матковими кровотечами.

В останні роки фізичні та психологічні проблеми менопаузи привертають увагу не лише гінекологів, а й ендокринологів, кардіологів та інших медичних працівників [4, 8]. Перш за все, це пов'язано з поступовим припиненням діяльності гормонів матки, в результаті чого виникають системні проблеми через нестачу естрогенів [44]. Науково доведено, що рецептори естрадіолу присутні майже у всіх органах і тканинах жіночого організму [56]. В останні роки декілька наукових робіт досліджували автономний синтез статевих стероїдів (нейростероїдів) у центральній нервовій системі (ЦНС). Доказом цього факту є свідчення важливої ролі естрогенів у психічних і когнітивних функціях, що значною мірою впливає на комфортне існування жінки [25].

Ймовірність виникнення патологій, які пов'язані з ожирінням, переважно відтворюється тими чи іншими факторами розподілення ліпідної оболонки в організмі [152, 163]. Вільні жирні кислоти (ВЖК) збільшують ІР, знижують чутливість печінки та інших клітин до інсуліну шляхом порушення передачі сигналів інсуліну, окислення субстрату та фосфорилування тирозину IRS I [55]. У печінці підтримується чутливість до інсуліну, а також ЛПДНЩ, що призводить до посилення ліпогенезу, що веде до гіпохолестеринемії, підвищення ЛПДНЩ і насичення інших ліпопротеїнів тригліцеридами [60]. Надмірність ВЖК викликає ІР на рівні печінки, оскільки порушує зв'язування

інсуліну з гепатоцитами, спричиняючи системну гіперінсулінемію, яка збільшує периферичну ІР за рахунок зниження поглинання глюкози м'язами (також спричиненої надлишком ВЖК) [92]. Це замикає «порочне коло» стеатозу печінки, що призводить до подальшого підвищення рівня ЛПДНЩ [106]. При ЦД-2 в менопаузі порушення ліпідного обміну найчастіше проявляються гіпертригліцеридемією і гіпо- α -холестеринемією, дещо рідше зустрічається підвищення рівня загального холестерину та ЛПНЩ [102]. Важливим є те, що ЛПНЩ мають менший розмір, відрізняються більш щільним холестеринним ядром і більш активно захоплюються з кровотоку, таким чином, є більш атерогенними [80]. Гіперінсулінемія сприяє проходженню ЛПНЩ та ЛППЩ в стінку артерій, активує моноцити, сприяючи захопленню ними холестерину, а в подальшому й утворенню атеросклеротичних бляшок. Комбінація гіперінсулінемії, підвищення аполіпропротеїну В і фракції дрібних щільних частинок ЛПНЩ отримало назву атерогенної метаболічної тріади. Маркерами цієї тріади є окружність талії більше 90 см і рівень тригліцеридів понад 2,3 ммоль/л [19].

Рівень глікемії підтримується залежно від компенсаторних можливостей β -клітин підшлункової залози. Коли ці здібності знижуються, рівень глюкози в крові підвищується. Гіперглікемія викликає дисфункцію β -клітин підшлункової залози, що виражається у зниженні або відсутності першої фази секреції інсуліну та порушенні секреції інсуліну в легенях [37].

За рахунок процесів перекисного окислення та активації протеїнкінази С, яка збільшує потік білка в клітини, гальмується ендотелійзалежна васкуляризація судин, що свідчить про ендотеліальну дисфункцію, оскільки при посиленні вазодилатація послаблюється [209]. Порушення функції ендотелію призводить до підвищення проникності артеріальної стінки, що свідчить про мікроальбумінурію, розвиток запалення та міграцію ліпопротеїнів усередину судини, що призводить до збільшення в'язкості клітин крові та ремоделювання судин за рахунок до міграції та проліферації м'язових клітин [202].

Експериментально показано позитивний вплив естрогенів на усунення ендотеліальної дисфункції [194]. Естрогени впливають як безпосередньо на серцево-судинну систему, так і на ендотелій судин і кардіоміоцити, і опосередковано впливають на обмін ліпідів і вуглеводів і систему гемостазу [191].

Перименопауза як стан дефіциту естрогенів сприяє посиленню ендотеліальної дисфункції внаслідок порушення синтезу оксиду азоту та стимуляції відкриття кальцієвих каналів у клітинних мембранах гладких м'язів судин [168, 183], підвищення жорсткості стінки кровоносної судини, що проявляється показниками низької податливості та високої швидкості пульсової хвилі, збільшення утворення колагену в стінці кровоносної судини, що призводить до зміни співвідношення еластин/колагену та проліферації гладком'язових клітин [153]. Дефіцит естрогену призводить до активації ренін-ангіотензинової системи, що призводить до підвищення активності реніну і ангіотензинперетворюючого ферменту в плазмі крові, рівня ангіотензину-2 і кількості рецепторів у крові [139].

Ранній клімакс також підвищує активність нервової системи. Гіперкатехоламінемія призводить до збільшення частоти серцевих скорочень і підвищення тону судин [123].

Результати досліджень функції щитовидної залози слід інтерпретувати з обережністю з точки зору фізіологічних змін у секреції та метаболізмі тиреотропного гормону та тиреоїдного гормону під час менопаузи та менопаузи [56]. У жінок у постменопаузі зростає частота захворювань щитовидної залози. Немає єдиної думки щодо обстеження жінок у постменопаузі, хоча є докази впливу статусу щитовидної залози на когнітивні функції, серцево-судинний ризик, метаболізм кісткової тканини та тривалість життя. Діагностика будь-якого захворювання щитовидної залози є складним завданням для пацієнтів похилого віку, оскільки симптоми схожі з симптомами клімаксу. Лікування цих людей вимагає більшої уваги, ніж пацієнтів молодого віку, тому що високий рівень L-тироксину може призвести

до серцевих проблем і збільшити швидкість ремоделювання кісток, у цій групі існує високий ризик їх виникнення при вузлових захворюваннях і раку щитовидної залози. Ризик операції високий, а прогноз поганий. Необхідність застосування менопаузальної гормональної терапії слід враховувати незалежно від наявності захворювань щитовидної залози [50].

Тому, за сучасними уявленнями, важливу роль у розвитку порушень обміну речовин у жінок відіграє настання менопаузи. Дефіцит естрогенів запускає перебіг патологічних процесів, що призводять до формування абдомінального розподілу жирової тканини, ІР, артеріальної гіпертензії, порушення вуглеводного та обміну речовин, зміни системи гемостазу. Менопауза є не тільки фактором ризику розвитку ЦД-2, але й негативно впливає на його розвиток, що дозволяє розглядати естрогенну недостатність як одну з найважливіших патофізіологічних ланок метаболічних порушень менопаузи.

1.2 Особливості розвитку раннього ОА у жінок постменопаузального віку з ЦД-2

Всесвітньо доведено, що жінки постменопаузального віку знаходяться в групі високої ймовірності виникнення ОА, ніж у будь-який інший період свого життя [7]. Але не дивлячись на вік, кожна жінка потребує гарантії якісного життя та регулярної соціальної та професійної діяльності. Сьогодні економічна нестабільність в світі, а зокрема, й в Україні, створює такі умови, що жінка не може легко залишити своє місце роботи, зважаючи на прогресування такої поєднаної патології, як ЦД-2 та ОА, і працюючи далі, жінка може мати в подальшому незворотні зміни в організмі, що інвалідизують [19,66].

Загалом, аналізуючи сучасні дані, можна визначити основні фактори ризику виникнення ОА в постменопаузі: передчасна менопауза; астенична конституція жінки; ендокринні синдроми, що характеризуються наявністю олігоменореї зі збереженням репродуктивної функції; хірургічні операції;

види гіпер- та гіпогонадотропної аменореї під час пологів; тривала аменорея; багатоплідність [56].

Вивчаючи дані про патологічний перебіг менопаузи, доречно узагальнити висновки, що сьогодні залишаються невирішеними питання про вікові періоди, коли починаються естрогензалежні зміни в суглобах, які визначають тяжкість і прогресування клімактеричного артрити [126]. Можна зазначити, що наразі відсутня систематична оцінка скарг, клініко-лабораторних даних та правильних рекомендацій щодо ведення таких жінок на початковому етапі, насамперед при зверненні жінки з клімактеричним синдромом до сімейного лікаря [43].

Множинні клінічні дослідження показують, що ОА має зворотні кореляційні зв'язки з рівнями естрогену [70]. На це також вказують наукові дані про гендерну залежність розповсюдженості ОА (значно вища у жінок, ніж у чоловіків). При цьому рання менопауза значно збільшує цю поширеність [92]. Також, за статистичними даними, у 64% пацієток з ДОА найперші симптоми змін спостерігалися під час перименопаузи або протягом п'яти років після настання природного віку менопаузи (або після екстирпації матки) [109]. Загалом, порівнюючи гендерні характеристики, доречно зробити висновок про те, що клінічні прояви артрозу у жінок зустрічаються у 58% випадків до 50 років і лише в 20% випадків у чоловіків [216]. За даними літератури відомо, що перші симптоми артрозу у пацієток у постменопаузі часто представлені в суглобах кістей, в колінних та інших суглобах, залучених до патологічного процесу [203]. У більшості випадків запальний процес при ОА поєднується з поліартикулярним та симетричним ураженням великих суглобів, наприклад колінного та тазостегнового [179]. Характерною ознакою ОА є ерозія пошкодженого суглобу. Більш схильні до розвитку даного патологічного процесу пацієтки середнього віку. Внаслідок запалення, яке триває місяцями або роками, утворюючи анкілоз, виникає невідкладна ситуація, яка вимагає негайного втручання [150].

ОА характеризується безперервним перебігом, і в сучасному світі є, безумовно, одним із найчастіших серед патологій кістково-суглобової системи, а також однією з провідних причин втрати працездатності та інвалідності у жінок. Варто зазначити, що особи з ОА мають більший ризик виникнення інфекційних захворювань і, як правило, жінки з первинним артрозом не мають однакових соматичних захворювань. Кілька досліджень показали, що ОА часто асоціюється із захворюваннями серця, ожирінням і ЦД-2 [127, 141].

До теперішнього часу в багатьох наукових роботах показано особливу роль естрогенів для підтримки гомеостазу клітин суглоба. Існуючі дослідження підтверджують наявність естрогенових рецепторів у тканинах суглобів [115], що призводить до значного збільшення поширеності ОА у жінок у постменопаузі [50], та свідчить про зв'язок між втратою функції яєчників і ОА.

Зміни субхондральної кістки разом із розпадом суглобового хряща та утворенням остеофітів визначають патологічні процеси ОА [54]. Важливу роль при артрозі відіграє хронічне запалення синовіальної оболонки, гіпертрофія суглобової капсули, зміни в структурі меніска і дегенерація сухожиль. Перетворення навколосуглобових тканин (жирової клітковини, м'язів, сухожиль, нервів) сприяють розвитку звичайних симптомів остеоартриту. Водночас у патологічний процес залучені медіатори запалення та білкові молекули хряща, синовіальної оболонки та субхондральної кістки [62]. Відмінності в клінічних фенотипах зумовлені пошкодженням тканин в умовах прогресування ОА [6]. Під час тривалого періоду надмірного болю в суглобі відбувається пошкодження субхондральної кістки, виникає субхондральна ішемія або запалення, що призводить до ознаки болю в кістках у клінічній картині [93]. Пошкодження синовіальної оболонки призводить до поширеного запального фенотипу в клініці з великою кількістю випадків реактивного синовіту та вираженого больового синдрому. Патологічні процеси в тканинах можуть викликати багато симптомів, таких як бурсит,

тендиніт або тендовагініт. Таким чином виявляється основний шлях нанесення шкоди тому чи іншому виду здоров'я. Але ці зміни залишаються незмінними під час подальшого розвитку захворювання, що призводить до так званого «загального остеоартриту», що із подальшим прогресуванням захворювання буде проявлятися болем, нестабільністю, скутістю і нефункціонуючими суглобами [108].

Аномальне ремоделювання кісток, суглобів і синовіальної тканини зумовлене дією багатьох факторів, зокрема високою токсичністю глюкози, накопиченням кінцевих продуктів гліколізу, активацією окисної енергії на локальному рівні, а також розвитком низького рівня запалення на біологічному рівні [124] і внаслідок цього біохімічні зміни. Шкідливим механізмом м'язової слабкості та нестабільності суглобів є діабетична нейропатія, яка пошкоджує нервову систему при ОА [133].

На ранніх стадіях хондроза переважають зміни в м'яких тканинах колінного суглоба, які мають запально-дистрофічний характер [136]. Ці зміни можна визначити біохімічно та за допомогою МРТ і (або) артроскопії. Рентгенологічно на ранній стадії (0-1) симптоми неможливо виявити, оскільки вони мають нерадіоактивну форму. Первинні зміни мають запально-дистрофічний характер [148]. Залучення субхондральної кістки в патологічний процес, при тривалому впливі причини, по суті, свідчить про вторинний і хронічний процес патології. Тому діагностичні критерії ОА, які використовуються в клінічній практиці, повинні бути спрямовані на раннє виявлення змін. У цьому випадку більш ефективним є консервативне лікування [215].

1.3. Вісфатін як прозапальних цитокін в індукції ІР при ЦД-2 та розвитку ОА

Жирова тканина є основним запасом енергії організму та аутофагічним, пара- та ендокринним органом, що поєднує в крові біологічно

активні пептидні та непептидні сполуки [213]. Абдомінальний жир активує ліпідний обмін за рахунок ВЖК, таких як лептин, фактор некрозу пухлин α (TNF- α), інтерлейкіни 1, 6, 8 (IL 1, 6, 8), інгібітор активатора плазміногену та вироблені ними «адипоцитокіни»: IAP-I, ангіотензин II (AG II), резистин, адипсин, трансформуючий фактор росту β (TGF- β), адипофілін, адипонектин, периліпін, вісфатін [51, 61].

Адипокін вісфатін, також відомий як В-клітинний колонієпідсилювальний фактор (PBEF- colony-enhancing factor), в основному виробляється вісцеральним жиром [68] і є різноманітним білком з молекулою з 473 амінокислот та вагою 52 кДа, який діє як гормоноподібна молекула, що активує внутрішньоклітинні сигнали, і як фермент нікотинамідфосфорибозилтрансфераза (NAMPT) [71, 101]. Значні рівні експресії вісфатіну також спостерігаються в м'язових клітинах, кістковому мозку, печінці, лімфоцитах і клітинних мембранах плода [91, 102].

Вісфатін є унікальним протизапальним адипокином, оскільки він виявляє як цитокінову, так і ферментативну активність [116]. Цікаво, що сьогодні вважається, що вісфатін має кристалічну структуру і відтворює ферментативні властивості завдяки його гомодимерності [199]. Вісфатін є обмежуючим фактором ферментативної реакції перетворення нікотинаміду на нікотинамідмононуклеотид і тому має вплив на процес біосинтезу нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД), який є важливим кофактором для багатьох внутрішніх процесів, а саме, в процесах перенесення електронів у окисно-відновних реакціях, в регуляції тривалості життя клітини та в процесах відновлення ДНК завдяки катаболічній активності [130, 135, 193].

Вісфатін, як нещодавно стало відомо, може брати участь в регуляції функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, завдяки координації нейронами гіпоталамуса синтезу і секреції гормонів передньої долі гіпофізу, а також впливає на стероїдні процеси та діє на репродуктивні клітини [71].

Сигнальні механізми дії вісфатину недостатньо вивчені, оскільки його специфічний рецептор ще досі не ідентифікований [68]. У 2005 році група японських вчених припустила, що вісфатін специфічно взаємодіє з «чужим» рецептором і таким чином регулює внутрішньоклітинний сигнальний каскад. Таку рецепторну роль відводять рецептору інсуліну [99]. Стимулюючи рецептор інсуліну, вісфатін активує 3-фосфоінозитидний каскад у клітинах, ключові компоненти якого включають фосфатидилінозитол-3-кіназу (PI-3-K) і 3-фосфоінозитид-залежну акткіназу, що добре узгоджується з цією гіпотезою [104], та стимулює активацію ERK1/2-кіназ, пов'язуючи основні ефекти каскаду мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK). Всі вищезазначені ферменти (PI-3-K, Akt-кіназа і ERK1/2-кіназа) - є мішенями інсуліну [105]. Активація кіназ ERK1/2 вісфатином продемонстрована в умовах *in vivo*, та визначає ефект активації адипокіну в процесі ангиогенезу [114]. Обробка остеобластів вісфатином призводить до підвищення рівня фосфорилювання тирозину β -субодиниці рецептора інсуліну, що свідчить про активацію цього рецептора [116]. Імовірно, про взаємодію вісфатину з рецептором інсуліну свідчать дані про наявність функціональних властивостей вісфатину, схожих з інсуліном. Як і інсулін, вісфатін стимулює поглинання глюкози жировими та м'язовими клітинами та пригнічує вивільнення глюкози гепатоцитами [118].

Загострення запального процесу (ревматоїдний артрит, подагра, запальні захворювання кишечника, сепсис), захворювання серцево-судинної системи (інфаркт міокарда, атеросклероз), а також різні метаболічні та ендокринні захворювання, включаючи ожиріння та ЦД-2 [107], відповідають за порушення функцій вісфатинової системи. Слід зазначити, що при ожирінні та ЦД-2 типу рівень вісфатину в крові постійно високий, і рівень цього підвищення сильно коливається залежно від тривалості та тяжкості метаболічного порушення, статі і віку хворого [128]. Відомості про резистентність до інсуліну у жінок у пре- та постменопаузі з абдомінальним ожирінням і ЦД-2 дають обґрунтовану можливість припустити, що у

пацієнтів із метаболічними розладами також розвивається резистентність тканин до вісфатіну [135].

Проте експресія та кореляція активності ферменту вісфатіну в ОА суглобах і стимульованих вісфатіном хондроцитах не були добре вивчені. Крім того, досі невідома чутливість остеобластів до вісфатіну. Дані літератури про роль вісфатіну в ранньому розвитку ОА у жінок у пре- та постменопаузі поодинокі та малоінформативні [199].

Вісфатін має місцеву дію на тканини і разом з іншими адипокінами може сприяти розвитку ОА [180, 195]. У недавньому дослідженні змогли збільшити вироблення вісфатіну в культурі хондроцитів людини, коли хондроцити обробляли ІЛ-1 β [180]. Крім того, деякі літературні дані показують підвищення рівня вісфатіну в синовіальній рідині пацієнтів з ОА, а також руйнування та катаболічну роль вісфатіну в суглобовому хрящі [154]. З огляду на вищевикладене актуальним науковим завданням є вивчення рівня вісфатіну у жінок в менопаузі з ОА.

Оскільки вісфатін в основному виробляється в синовіальній оболонці, він має активність синовіального ферменту. Через збільшення синовіального виробництва вісфатіну, активного ферменту, існують наукові думки, що вісфатін у суглобовій ділянці ОА походить із синовіальної оболонки та діє паракринним чином на прилеглий хрящ і субхондральну кістку [135].

Отже, важлива роль адипокінів загалом сьогодні підтверджена, але питання про вплив вісфатіну в патогенезі ОА потребує подальшого вивчення. Перспективним є вивчення маркера вісфатіну для діагностики раннього розвитку ОА у жінок з ЦД-2.

Застосування методу ранньої діагностики за допомогою вісфатіну може бути використано для підвищення якості діагностики ОА, у тому числі прогнозування тяжкості перебігу захворювання у жінок у пременопаузі та постменопаузі, що потребує подальшого вивчення проблеми. Крім того, розуміння ролі вісфатіну в патогенезі ОА може стимулювати розробку

специфічних інгібіторів вісфатину, що відкриває нові можливості для лікування ОА.

1.4 Відомі наслідки гіпергомоцистеїнемії в розвитку патологічних змін суглобу

Результатом обміну між метіоніном та цистеїном є органічна сполука, амінокислота, що має назву гомоцистеїн, який, як правило, в організмі людини є в сукупностях клітин і міжклітинних речовин в дуже малих кількостях. Метіонін є однією з одинадцяти незамінних амінокислот, тобто тих, які не виробляються в організмі і надходять лише з раціоном. В нормальних умовах гомоцистеїн швидко перетворюється на продукти метаболізму у патологічно неперероджених тканинах [151].

Гомоцистеїн знаходиться на перетині важливих біохімічних циклів, пов'язаних з метилюванням: метилового циклу, фолієвого циклу та інших. Метилювання є дуже важливим процесом, який контролює епігенетичні процеси, детоксикацію, метаболізм і багато інших процесів. Тому є явні ознаки порушення його метаболізму. Гомоцистеїн токсичний і служить маркером багатьох хронічних захворювань [159].

Метіонін є донором метилу в організмі, тоді як гомоцистеїн є акцептором метилу. Коли метіонін відновлює свою метильну групу (деметилює), він стає гомоцистеїном. Коли гомоцистеїн приймає метильну групу, він стає метіоніном [3].

Гомоцистеїн перетворюється на менш токсичні та більш корисні амінокислоти за допомогою двох біохімічних шляхів: реметилювання або транссульфурації. Під час реметилювання метильна група метилтетрагідрофолату (5-MTHF) або бетаїну поєднується з гомоцистеїном, утворюючи метіонін. Вітамін B₁₂ є важливим субстратом для цього процесу, метилентетрагідрофолатредуктази (mtGFR) [73]. Дефіцит фолієвої кислоти або вітаміну B₁₂ може пригнічувати цей шлях метаболізму гомоцистеїну, що

призводить до гіпергомоцистеїнемії. Транссульфурасія - це процес, у якому гомоцистеїн перетворюється на цистатіонін за допомогою цистатіонін- β -синтази перед тим, як перетворитися на цистеїн. Вітамін В₆ є важливою частиною цього метаболізму [3, 90, 187].

При гідролітичному розщепленні цистатіоніну (фермент цистатіоназа) в присутності вітаміну В₆ утворюються цистин і L-гомосерин. Останній перетворюється на α -кетобутират за допомогою реакції, що каталізується гомосериндезаміназою. Цистеїн окислюється з утворенням таурину і мінеральних сульфатів, необхідних для синтезу прямих антикоагулянтів - гепарину, гепарансульфату і хондроїтинсульфату [91].

Якщо з будь-якої причини метаболічні шляхи перетворення гомоцистеїну в клітинах порушуються, він вивільняється в міжклітинний простір і потрапляє в кров [103].

В останні кілька років метаболізму метильних груп і дисбалансу гомоцистеїну відводиться важлива роль у багатьох патологічних станах. Багато зовнішніх, гормональних і генетичних факторів, що характеризуються підвищенням гомоцистеїну пов'язані з певними патологічними станами, включаючи рак, аутоімунні захворювання, судинні розлади та нейродегенеративні захворювання. Хоча багато чого ще належить дізнатися, наше розуміння зв'язку між хворобою, метильним гомеостазом і епігенетичним контролем експресії генів постійно вдосконалюється. Однак баланс гомоцистеїну та його роль у здоров'ї та захворюваннях сьогодні ще чітко не зрозумілі [116].

Гіпергомоцистеїнемія визнана самостійним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань та атеросклерозу при ЦД [155] і може спричиняти ураження інших органів. Підвищений циркулюючий гомоцистеїн є патогенним медіатором апоптичних, окислювальних і запальних станів, включаючи недостатнє харчування, захворювання щитовидної залози та злоякісні пухлини. Останні дані свідчать про те, що механізми індукованого гомоцистеїном атеросклерозу включають ендотеліальну дисфункцію,

проліферацію гладких клітин, стимуляцію перекисного окислення ліпідів, агрегацію тромбоцитів і вивільнення факторів тромбоцитів [163].

Розвиток гіпергомоцистеїнемії призводить до посилення перекисного окислення ЛПНЩ, що сприяє утворенню вільних радикалів. Гіпергомоцистеїнемія значною мірою впливає на розвиток обміну речовин, нервово-трофічних процесів, звикання, що дає підстави розглядати ці показники як патогенні ознаки жирової дистрофії печінки [177].

Фізіологічний вміст гомоцистеїну в плазмі становить 8-10 мкг/л, і про перебіг гіпергомоцистеїнемії прийнято говорити, коли концентрація гомоцистеїну досягає 10-15 мкг/л. З віком рівень гомоцистеїну поступово підвищується, причому у жінок швидкість підвищення вище, ніж у чоловіків [192].

Ремоделювання кісткової тканини – дуже складний процес. Дані попередніх досліджень підтверджують негативний вплив гіпергомоцистеїнемії на кістки через зниження кісткового кровотоку та збільшення кількості матриксних металопротеїназ, які руйнують позаклітинний матрикс кістки. Гомоцистеїн безпосередньо приєднується до позаклітинного матриксу і знижує міцність кісток [187].

Мітохондрії відіграють важливу роль в утворенні активних форм кисню (АФК) [188], а мітохондріальні розлади ідентифікуються з гіпергомоцистеїнемією. Механізм індукованого гомоцистеїном кісткового ремоделювання через мітохондріальний шлях в основному невідомий [190].

Індукований гомоцистеїном процес ремоделювання кістки може відбуватися через генерацію АФК, яка активує ММП і зміщує матрицю для руйнування кісткової матриці. Однак існують суперечливі повідомлення про те, чи є гомоцистеїн безневиним свідком, або безпосередньо бере участь в патологічних процесах. Попередні дослідження виявили зміни біомеханічних властивостей кісток через нестачу вітамінів групи В [192].

Сиртуїн 1 і АМР-активована протеїнкіназа (АМРК) були ідентифіковані як два важливі датчики, які регулюють мітохондріальний біогенез. Білок

сиртуїн 1, член сімейства сиртуїнів, бере участь у багатьох клітинних процесах, включаючи старіння. Деякі дослідження показали, що введення гомоцистеїну знижує передачу сигналів сиртуїну 1 і АМРК в хондроцитах, що призводить до дисфункції мозку, викликаній підвищеним окислювальним стресом.

Гомоцистеїн — це молекула в крові, яка, як було показано, є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і пов'язана із захворюваннями нирок і мозку [207]. Але негативний вплив гомоцистеїну для вищезазначених систем й досі до кінця не є зрозумілим.

Відомо, що процес ремоделювання кістки відбувається протягом усього життя через клітини, такі як остеобласти та остеокласти, розподілених по кістковому матриксу. Остеобласти допомагають будувати кістку шляхом депонування колагенової матриці, тоді як остеокласти служать для руйнування кістки. Остеокласти пересуваються на поверхню кісткового матриксу та резорбують кістку. Одна з причин, через яку організм робить це, полягає в тому, щоб зробити доступним джерело кальцію, необхідного для різних життєвих процесів [192, 207].

Дослідженням Herrmann et al. [190, 192] було визначено чотири механізми, за допомогою яких гіпергомоцистеїнемія, як вважають, змінює ремоделювання кістки: 1) збільшення активності остеокластів, 2) зниження активності остеобластів, 3) зменшення кісткового кровотоку і 4) пряма дія молекули гомоцистеїну на кістковий матрикс. Було виявлено, що підвищені концентрації гомоцистеїну безпосередньо впливають на біомеханічні властивості кістки, знижуючи її міцність. Було припущено, що підвищені концентрації гомоцистеїну в основному викликані дефіцитом фолату, вітамінів В₁₂ та В₆.

Інші існуючі дослідження показали зв'язок гомоцистеїну з лізилоксидазою, білком, який кодується геном, розташованим у людей на короткому плечі 5-ї хромосоми, тим самим перешкоджаючи посттрансляційним модифікаціям колагену [188, 190], що сприяє зниженню

якості кістки. Також було доведено, що гомоцистеїн стимулює синтез інтерлейкіну-6 (IL-6) в остеобластах, та впливає на метаболізм кістки через остеокласти [187].

Одним із запропонованих механізмів, за допомогою якого гомоцистеїн впливає на біомеханіку кістки, є зменшення кісткового кровотоку [163, 177]. На кровотік в кістках впливають кілька механізмів, таких як симпатична активність, вазоконстрикція та розслаблення, місцеві ефекти метаболітів, а також циркулюючі гормони. Кістковий кровоток важливий, тому що кістки - це живі тканини, що складаються з клітин, які потребують поживні речовини для підтримки життєвих процесів [207]. В попередніх дослідженнях було виявлено, що кісткові артеріоли чутливі до циркулюючих гормонів і менш чутливі до ендотелій-опосередкованих клітинних процесів [163, 192].

Вікові зміни та гормональні коливання в організмі жінки безпосередньо впливають на кістковий обмін, а рівень гомоцистеїну змінюється протягом всього життя жінки. Доведено, що більш високий статус естрогену пов'язаний з більш низькими рівнями гомоцистеїну [190]. Дійсно, у жінок в пременопаузі і постменопаузі, які отримують замісну терапію естрогенами, рівень гомоцистеїну нижче [155, 187]. Враховуючи цей негативний зв'язок між естрогеном і гомоцистеїном може пояснити, чому в середньому у чоловіків рівень гомоцистеїну вище, ніж у жінок [188]. Це також пояснює, чому терапія естрогенами знижує ризик серцево-судинних захворювань [177].

Багато авторів приймають гіпергомоцистеїнемію як незалежний фактор ризику, що ускладнює перебіг цілого ряду серцево-судинних і нейродегенеративних процесів [116,163]. Не викликає сумнів, що гіпергомоцистеїнемія вносить великий вклад в супровід проявів ЦД 2 типу у вигляді посилення протікання діабетичної нефропатії [155], ретинопатії і макросудинних ускладнень [103, 116]. Механізми прояви таких патологічних ефектів гомоцистеїну і продукту його аутоокислення - гомоцистеїнової кислоти різноманітні. Хоча немає великомасштабних досліджень, багато зарубіжних і вітчизняних авторів у своїх спостереженнях виявили, що

гомоцистеїн має пряму і опосередковану (за рахунок активації оксидативного стресу і зниження рівня монооксиду азоту) вражаючу дію на ендотелій судин і нервову тканину [101, 103]. При цьому навіть короткочасна інкубація клітин з гомоцистеїновою кислотою індукує розвиток апоптозу. Отже, гіпергомоцистеїнемія у пацієнток з ЦД-2 за рахунок активації взаємопов'язаних патогенетичних механізмів - оксидативного стресу і ендотеліальної дисфункції, які лежать в основі розвитку діабетичних ускладнень, може стати причиною прогресування проявів ЦД-2 [90, 101].

Чимало авторів в різний час в своїх дослідженнях виявили порушення кобаламінового обміну при ЦД-2 [90, 91], пояснюючи це явище прийомом такого цукрознижуючого препарату, як метформін. Це пов'язано з дією метформіну на моторику шлунково-кишкового тракту і на швидкість всмоктування глюкози через стінку кишечника. Метформін, сповільнюючи всмоктування глюкози зі стінки кишечника, призводить до порушення мікрофлори кишечника і мальабсорбції вітаміну В₁₂. Сироватковий рівень вітаміну В₁₂ починає знижуватися через 3 міс від початку лікування метформіном [73, 91]. В даний час, маючи за основу рекомендації стандартів медичної допомоги при діабеті Американської асоціації діабету (ADA), метформін є лікарським засобом терапії вибору при лікуванні ЦД-2 [16]. Лікарі рекомендують його більше 50% пацієнтів [17]. Крім цього, метформін переважно комбінують з іншими цукрознижувальними препаратами та з інсуліном. З огляду на поширеність ЦД-2 і широке використання метформіну, стає зрозуміла ступінь вираженості дефіциту вітаміну В₁₂ у пацієнток, які отримують метформін [3, 18]. Сам дефіцит вітаміну В₁₂ стає причиною прогресування діабетичної полінейропатії, викликаючи гіпергомоцистеїнемію за описаним вище механізмом. В зарубіжній і вітчизняній літературі дані дослідників останніх кількох років демонструють кореляцію між гіпергомоцистеїнемією і дефіцитом вітаміну В₁₂ з виразністю проявів ЦД-2 [73].

Одже, чимало наукових досліджень доводять зв'язок між гіпергомоцистїнемією та порушенням кісткового метаболізму, дистрофічними змінами при ОА. А у пацієток, які вже є хворими на ЦД-2 і приймають цукровознижуючі препарати (зокрема метформін), ОА на тлі гіпергомоцистеїнемії і в умовах зниження естрадіолу в менопаузі розвивається набагато стрімкіше. Це відкриває нові шляхи для ранньої діагностики ОА у жінок в пре та постменопаузі, а подальше вивчення молекулярних механізмів гіпергомоцистеїнемії може привести до розробки нових терапевтичних засобів для лікування широкого спектру захворювань.

1.5 Сучасні підходи до оптимізації терапії жінок з коморбідною патологією ЦД-2 та ОА в пери- та постменопаузі

Успішне лікування ЦД-2 в період менопаузи вимагає комплексного підходу, спрямованого на корекцію всіх метаболічних порушень у кожній конкретній пацієнтки. Тому при порушеннях ліпідного обміну необхідно застосовувати гіполіпідемічні засоби, а при порушеннях вуглеводного обміну - нормалізувати рівень глікемії відповідними препаратами [52]. Навіть якщо спостерігається незначне підвищення артеріального тиску, вкрай важливо вжити заходів для його зниження, щоб уникнути ураження органів-мішеней [115, 191].

Звичайно, що запобігання збільшенню ваги під час менопаузи, особливо у жінок, які вже мають підвищений серцево-судинний ризик і ранні ознаки ОА, є дуже важливим, оскільки дуже важко протидіяти змінам, які вже відбулися. Незважаючи на те, що модифікація способу життя є найкращим заходом профілактики та лікування, альфа-ліпоева кислота (АЛК) поряд з іншими засобами може бути важливою частиною терапевтичного арсеналу у світовій боротьбі з епідемією діабету [52, 53]. АЛК знайшла широке застосування в ендокринології, гастроентерології, кардіології. Зокрема, завдяки здатністю впливати на окислювальний стрес [34], який характеризується стійким дисбалансом продукції активних форм кисню та реактивних перекисів, а

також, систем антиоксидантного захисту, що призводить до порушення окисно-відновного стану клітини та подальшого пошкодження тканин [105, 147].

Інший важливою роллю АЛК є передача сигналів. АЛК активує рецептори інсуліну у відновленому стані, що призводить до каскаду субстратного фосфорилування, що спричиняє транслокацію переносників глюкози (GLUT) із цитоплазми до поверхні клітини. Це робить периферичну глюкозу доступною клітині, а будь-який дефект цього клітинного шляху може призвести до розвитку інсулінорезистентності. В цілому, гіперглікемія та підвищення концентрації ВЖК сприяє утворенню активних форм кисню та реактивних перекисів, посилюючи таким чином окислювальний стрес [12, 89].

Здатність АЛК впливати на окислювально-відновний статус клітин і взаємодіяти з іншими антиоксидантами робить цю речовину перспективною терапевтичною опцією при станах, в патогенез яких залучений окислювальний стрес [72].

Лікування АЛК підвищує чутливість клітин до інсуліну та полегшує транспорт глюкози у скелетні м'язи. Крім того, вона впливає на регуляцію контролю споживання їжі, знижує апетит, пригнічуючи виділення деяких ферментів у гіпоталамусі та тим самим, має потужний ефект схуднення, що призводить до вираженого зниження маси тіла *in vivo* [63].

Повідомлені ефекти АЛК актуальні як допоміжна терапія до схеми лікування жінок з ЦД-2 та ОА у пре- та постменопаузі.

Таким чином, у результаті аналізу літератури виявлено такі проблеми, як взаємозв'язок між адипоцитокинами та показниками жирового та вуглеводного обміну, а також вплив гіпервісфатинемії та гіпергомоцистеїнемії на розвиток ОА. Менопауза недостатньо вивчена, суперечлива та дискусійна. Потрібні подальші дослідження для з'ясування механізмів дії вісфатину і гомоцистеїну на розвиток метаболічних порушень і дистрофічних змін при ОА. Даний напрям досліджень є перспективним і актуальним, а розробка

нових діагностичних і лікувальних стратегій при поєднаному перебігу ЦД-2 та артрозу має велике практичне значення.

Результати досліджень даного розділу представлено в наступних публікаціях:

1. Черпіта В.О., Журавльова Л.В. Особливості розвитку раннього остеоартрозу у жінок, хворих на ЦД 2-го типу, в пре- та постменопаузі. Ліки України плюс. 2019 №3 (39): с.15-19; [17].
2. Журавльова Л.В., Черпіта В.О. Гормонально-метаболічний статус жінок в пре- та постменопаузі, хворих на ЦД 2 типу. Український ревматологічний журнал. 2019; №3 (81): 64-69 [16].
3. Черпіта В. О. Етичні аспекти проблеми збереження жінкою в пре- і постменопаузі працездатності завдяки ранній діагностиці інвалідизуючих ускладнень. Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки : матеріали реферативної конференції, присвяченої засновнику біоетики В. Р. Поттеру, м. Харків. 19 лютого 2019. Харків, 2019: 68; [48].

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИ

2.1. Дизайн дослідження.

Жінки в пре- та постменопаузі, що знаходилися на лікуванні у ревматологічному та ендокринологічному відділеннях КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (клінічні бази кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ), за наявності ЦД-2, ОА або коморбідного поєднання цих захворювань представляли основні групи проведеного дисертаційного дослідження. Після госпіталізації цих жінок у відповідні стаціонари та перед призначенням терапії, нами було проведене ретельне обстеження всіх пацієнток, що планувалися до включення в дослідження.

Критеріями включення було: стать (жінки), вік (від 45 до 65 років); наявність підпису пацієнтки в інформованій згоді на проведення дослідження; ЦД-2, ОА або поєднана патологія цих захворювань; повідомлення жінки про відсутність менструацій не менш ніж 3 міс.;

Критеріями виключення було: стать (чоловіки); відмова від власноручного підпису пацієнтки в інформованій згоді на проведення дослідження; жінки в період менструації; жінки, що мали ятрогенну менопаузу (вторинну); прийом гормонозамісної терапії на момент обстеження; ЦД-2 у стані декомпенсації; гострі запальні стани; онкологічна патологія; зловживання алкоголем в анамнезі та інші стани, які так чи інакше могли вплинути на отриманий результат.

Для дослідження було відібрано 120 жінок в пре- і постменопаузі. Пацієнтки були розподілені на 3 групи: 1 група – жінки з ізольованим ЦД-2 (20 осіб), 2 група – жінки з ізольованим ОА (20 осіб), 3 група - жінки з ЦД-2, поєднаним із ОА (64 особи). 16 практично здорових осіб (жінок) представляли

групу контролю. Вік усіх обстежених жінок в середньому становив $59,2 \pm 4,6$ років.

Усім жінкам ми провели повноцінний збір скарг, анамнезу захворювань та життя, включаючи й гінекологічний анамнез. Після цього всім пацієнткам було виконане фізикальне обстеження з визначенням антропометричних показників, вимірюванням систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) тиску.

На підставі класифікації глікемічних розладів ВООЗ (2006 р.) та ґрунтуючись наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012р.[40], було проведено встановлення та верифікацію діагнозу ЦД-2, включаючи проведення оцінки вуглеводної компенсації за допомогою короткострокових (аналіз динаміки змін рівнів глікемії протягом доби) та довгострокових параметрів (визначення глікозильованого гемоглобіну та рівнів ендогеного інсуліну). Також, всім пацієнткам з порушеннями вуглеводного обміну було розраховано індекс IP - НОМА-IR, а також, проведено аналіз метаболізму обміну ліпідів. Для моніторингу наявності можливий ускладнень ЦД (мікро- та макроангіопатій, а також, нейропатій), всім жінкам проводили клініко-інструментальний скринінг.

Діагноз ОА встановлювали згідно затвердженого наказом МОЗ України «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом (ОА)» № 676 від 12.10.2006 р. та American College of Rheumatology (ACR,1991)[41,66], а також на підставі клінічної картини ОА коліного суглобу, (наявності скарг на біль; ранкову скутість не менше 30 хвилин; наявність набряку та крепітації при фізикальному обстеженні), даних лабораторних (ШЗЕ, СРБ, Са, Р) та інструментальних досліджень (присутність остеофітів та типової синовіальної рідини в колінному суглобі), а також, за допомогою анкетування хворих жінок з використанням шкал ВАШ, обчислення індексу WOMac.

Наявність менопаузи у жінок підтверджувалася відсутністю менструацій протягом не менш ніж 3 місяці (зі слів пацієнток), а також консультацією гінеколога із визначеннями рівнів ФСГ у жінок із

менопаузальними симптомами, в т.ч. із нерегулярними менструаціями, та згідно критеріїв Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW+10) та зважаючи на Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» від 17.06.2022 р. №1039 [42]. Всіх пацієток було розподілено на наступні групи: період менопаузального переходу та власне менопаузу (перименопауза), та постменопаузу. Всім жінкам лабораторно був оцінений рівень естрадіолу в сировотці крові для підтвердження його знижених рівнів.

Для розуміння вираженості клімактеричних симптомів, ступеню тяжкості клімактерія і яскравості нейровегетативних, обмінно-ендокринних і психоемоційних порушень був використаний індекс менопаузи Куппермана в модифікації Е.В.Уварової – модифікований менопаузальний індекс (ММІ), який розраховувався математично і був оцінений за сумою балів (0 балів – симптом відсутній, 1 бал – слабкий ступінь, 2 бали – помірний ступінь, 3 бали – сильно виражений). Сумарний бал 35–58 вказував на клімактеричний синдром середньої тяжкості, 59 і вище – на тяжкий клімактеричний синдром.

Жінки з ЦД-2, що був поєднаний з ОА, згідно з наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. та № 676 від 12.10.2006 р. у комбінації з препаратом альфа-ліпоєвої кислоти (600 мг/добу протягом 12 тижнів) отримували базисне лікування основних захворювань. Обстеження проводили до та через 3 місяці після лікування.

Матеріал дослідження. Кров була лабораторним матеріалом для отримання плазми крові для визначення концентрації естрадіолу, інсуліну, вісфатіну, гомоцистеїну. У процесі виконання роботи у хворих жінок, що приймали участь у дослідженні, вранці натщесерце стандартною голкою для виконання внутрішньовенних ін'єкцій забирали 5 мл цільної крові з кубітальної вени в одну стерильну пробірку. Таким чином, загальна кількість біологічного матеріалу (крові) складала не більше 5 мл (разом для усіх

зазначених показників). Разом усі дослідження проводились з метою зменшення фізичної та психологічної травматизації пацієнта.

2.2 Методи дослідження.

Для визначення діагнозу пери- та постменопаузи, ЦД-2 та ОА залученим пацієнткам були виконані такі методи обстеження: анкетування жінок, антропометричні, загальні клінічні, біохімічні, рентгенологічні, статистичні методи.

Антропологічні методи. Використовувалися вимірювання жінок із заміром зросту жінок, ваги тіла, об'єму талії (ОТ) та стегон (ОС). Використовуючи ці дані нами було проведено математичне розрахування наступних індексів та показників:

1) Індекс маси тіла Кетле (ІМТ);

Цей показник був обчислений для визначення ступеню відповідності маси жінок та їх зросту та розраховується за наступною формулою:

$$IMT = \frac{Вага(кг)}{Зріст(м)^2}$$

2) Визначення ступеню ожиріння;

Трофічний статус був оцінений відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо ІМТ (1997 р.) [85] із встановленням нормальної ваги жінки, діагнозу ожиріння та його ступеню, зважаючи на класифікацію ожиріння:

ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м² - нормальна маса тіла

ІМТ 30-34,9 кг/м² - I ступінь ожиріння

ІМТ 34,9-39,9 кг/м² - II ступінь ожиріння

ІМТ 39,9-44,9 кг/м² - III ступінь ожиріння

3) Індекс співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС);

Вимірювання ОТ и ОС проводили в см, виміри виконували всім жінкам на рівні пупка для визначення ОТ та у найширшому місці тазу для визначення ОС. Інтерпретували результати відповідно до критеріїв IDF 2005 року

[122,123]. Значення ОТ від 80 до 88 см було розцінено як надмірна маса тіла, а показник $OT > 88$ см підтверджував наявність абдомінального ожиріння. Діапазон нормальних значень для ОС включав ОС 0,85-0,90 см. Значення $OT/OS > 0,85$ вказувало на наявність вісцерального ожиріння.

Фізикальне обстеження. Систолічний (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) вимірювали механічним тонометром Microlife BP AG1-20 (Швейцарія) на плечовій артерії: САТ – під час систоли, ДАТ – в момент діастоли.

Обстеження суглобів включало об'єктивну оцінку, пальпацію із визначенням болю в спокою, в динаміці, та аналізом його характеру за допомогою опитувальників зі шкалою ВАШ. Симптоми ОА оцінювали використовуючи високоінформативний показник - індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University).

За допомогою консультації відповідних спеціалістів (офтальмолога та невропатолога) у залучених жінок було діагностовано діабетичну нейропатію (енцефалопатію, мієлопатію, сенсомоторну полінейропатію, мононевропатію, вегетативну), скутість суглобів, порушення температури, тактильної, вібраційної та больової чутливості. Наявність діабетичної ангіопатії у формі ретинопатії встановлювали при офтальмологічному дослідженні та обстеженні очного дна, виявляючи ознаки ретинопатії. Спектр симптомів діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок визначали за клінічними даними під час дослідження та результатами реовазографії нижніх кінцівок.

Лабораторні методи дослідження.

Діагноз «цукровий діабет» встановлено на підставі оцінки показників вуглеводного обміну: глікемічного профілю, рівня глюкози крові натще (ГНТ) (глюкозоокислювальний метод) та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) (імунодурбідиметричний метод).

Ферментативне визначення глюкози в сироватці крові проводили фотометрично з використанням різноманітних реактивів (DiaSys, Німеччина)

на базі лабораторії Обласної клінічної лікарні. Оцінку проводили з використанням референтних показників глюкози (3,9-6,4 ммоль/л).

Для визначення глікованого гемоглобіну (HbA1c) була використана пряма фотометрична методика при використанні специфічних реактивів. За допомогою конкурентного зв'язування загального гемоглобіну та HbA1c зі специфічними частинками зважаючи на їх концентрацію, були використані мічені антитіла та антигени для прямого виявлення відсотка HbA1c у цільній крові. Залежність ступіню агрегації була пов'язана зі ступенем захоплення HbA1c. Для оцінки результатів ми використовували референтні значення HbA1c сироватки крові (менше 6%).

Визначення вмісту *інсуліну* виконували за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням товарної тест-системи виробництва «DRG» (Німеччина). У окремі заглиблення на спеціальному планшеті (лунки), що входив до набору, було додано по 25 мкл контрольної-вимірювальних розчинів, контрольної сироватки та досліджуваних зразків. Після цього у кожен окрему лунку було додано 100 мкл активного кон'югату. Планшет накривали плівкою та закладали в інкубатор на 30 хвилин при температурі 20⁰С. Не менш ніж 3 рази було промито лунки специфічним розчином буферу, а після цього в усі заглиблення було додане 50 мкл активного комплексу. Потім планшет знову інкубували 30 хвилин при звичайній температурі середі з наступним промиванням кожної лунки не менш 3 разів буфером. Далі було додано 50 мкл розчину субстрату ТМВ до кожної окремої лунки, з наступним доотриманням протягом 15 хв. в темряві при звичайній температурі. Для зупинення реакції, було додано 50 мкл стоп-реагенту в кожен лунку, а через 10 хв вимірювали оптичну щільність всіх зразків на довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Використовуючи калібрувальні розчини в наборі, рівні інсуліну розраховували відповідно до калібрувальної діаграми, побудованої паралельно зі зразками. Рівні інсуліну визначали в мікродиницях (мкОд/мл) на мілілітр сироватки (мкОд/мл).

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment), показник *IP*, було обчислено за математичною формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \text{інсулін(мкОд/мл)} \times \text{глюкоза(ммоль/л)} / 22,5.$$

При необхідності проводили оральний глюкозотолерантний тест з 75 г глюкози. При визначенні рівня компенсації ЦД-2 оцінювали кількість кетонових тіл у сечі за методом Ланге.

Дослідження обміну ліпідів. Для проведення аналізу ліпідограми були оцінені рівні загального холестерину (ЗХ), триглицеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), дослідження яких було проведене на базі лабораторії КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» з використанням стандартних методик, в т.ч. за допомогою ферментативного фотометричного методу.

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: $\text{КА} = (\text{ЗХ} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}$.

Оцінка наявності порушень ліпідного обміну обстежених жінок була проведена з урахуванням загальноприйнятих референтних значень показників ліпідограми: для ЗХ – до 5,2 ммоль/л; для ТГ – до 2,26 ммоль/л; для ЛПВЩ - від 0,9 ммоль/л; для ЛПНЩ - до 3,3 ммоль/л.

Аналіз рівнів СРБ був проведений з даних медичної документації пацієнток, зважаючи на референтні значення СРБ в сироватці крові: до 3 мг/л.

Рівень метаболізму кісткової тканини оцінювали шляхом визначення кількості остеоасоційованих елементів (кальцію, фосфору) біохімічним методом. Дослідження кальцієво-фосфорного обміну проводили за вмістом іонізованого кальцію (іон Са; норма - 1,03-1,29 ммоль/л) та неорганічного фосфору (Р-неорган; норма - 0,77-1,60 ммоль/л).

Використовували варіант непрямого неконкурентного мультиплексного імуноферментного аналізу на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва «Elapscience» (Китай) для визначення рівня вісфатину в крові. У відповідні лунки спеціального

планшета в наборі додавали по 100 мкл калібрувальних розчинів і досліджуваних зразків. Планшет накривали плівкою та інкубували 90 хвилин. = 37°C на шейкері. Згодом рідину видаляли з лунок і 100 мкл робочого розчину біодильованих антитіл додавали в кожен лунку та інкубували ще 1 годину при = 37°C на шейкері. Згодом планшет промивали 3 рази спеціальним промивним буфером і в кожен лунку додавали 100 мкл HRP-кон'югованого робочого розчину. Близько півгодини відбувалося інкубування при температурі 37°C, потім лунки промивали специфічним буферним розчином не менше п'яти разів, а далі в кожен лунку окремо було додано 90 мкл субстрату ТМБ. Цю таблетку з заповненими лунками було знов інкубовано при температурі 37°C строго без потрапляння світла. Для того, щоб зупинити реакцію, через 15 хвилин було додано 50 мкл стоп-реагенту (для кожної лунки). Використовуючи еталоний фільтр 630 нм, було досліджено оптичну щільність всіх зразків на довжині хвилі 450 нм. За допомогою прокалібрувальної діаграми зі специфічними розчинами (входили до набору), побудованої паралельно зі зразками, було розраховано кількісні рівні вісфатину. Оцінка вмісту вісфатину була визначена в нанограмах на мілілітр сироватки (нг/мл).

Визначення кількості загального гомоцистеїну в сироватці крові жінок відбувалося методом імунопреципітації на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «AXIS-SHIELD» (Groot Groot Великобританія) відповідно до інструкції, що додається до комплекту. Перед аналізом усі контрольні сироватки, стандарти та досліджувані зразки сироваток обробляли спеціальними реагентами, що входять до набору. У відповідні лунки спеціального планшета в наборі додавали по 25 мкл підготовлених калібрувальних розчинів, контролів і досліджуваних зразків. В усі заглиблення планшета(лунки) додавали 200 мкл розчину антитіл. Планшет накривали плівкою та залишали в інкубаторі на 30 хвилин при звичайній температурі в кімнаті. Потім планшет 4 рази промивали спеціальним промивним буфером і в усі лунки добавляли 100 мкл ферментного кон'югату. Планшет знов інкубували протягом 30 хвилин.

Потім при звичайній температурі планшет промивали ще 4 рази промивним буфером. В усі заглиблення додавали 100 мкл розчину субстрату ТМВ. Таблетку залишали на 10 хвилин без світла при звичайній температурі в кімнаті. Для зупинки реакції було додане 100 мкл стоп-реагенту в усі заглиблення на планшеті. Через 10 хв вимірювали оптичну густина всіх зразків на довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість гомоцистеїну розраховували за калібрувальною діаграмою, яка була побудована паралельно зі зразками, з використанням калібрувальних розчинів, що входять до набору. Рівні гомоцистеїну визначали в мікромолях на літр сироватки (мкмоль/л).

Визначення вмісту естрадіолу в сироватці крові жінок проводили методом імунофарбування на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) за комерційним тест-методом виробництва ТОВ «Хема» (Україна). У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до набору, додавали по 25 мкл калібрувальних розчинів, контрольної сироватки та досліджуваних зразків. В кожне заглиблення(лунку) додавали 100 мкл кон'югату. Планшет накривали плівкою та інкубували 120 хвилин. при $t=37^{\circ}\text{C}$. Потім лунки промивали 5 разів спеціальним промивним буфером і в кожному окремому лунку додавали 100 мкл розчину субстрату ТМВ. Таблетку залишили на 20 хвилин без потрапляння сонячних променів при звичайній температурі. Реакцію зупиняли додаванням 100 мкл стоп-реагенту до кожної лунки. через 10 хвилин. Оптичну густина всіх зразків вимірювали на довжині хвилі 450 нм (еталонний фільтр 630 нм). Кількість естрадіолу розраховували за калібрувальною діаграмою, яку готували паралельно зі зразками, використовуючи калібрувальні розчини, що входять до набору. Рівень естрадіолу визначали в наномоль на літр сироватки (нмоль/л).

Інструментальні методи дослідження. Інструментальні методи дослідження колінних суглобів включали рентгенологічне дослідження.

Рентгенологічне обстеження виконувалось за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіакон-02 та РУМ-20-2П2.

Рентгенологічні стадії ОА оцінювали відповідно до класифікації J.H.Kellgren та J.S.Lawrens.

При проведенні рентгенологічних досліджень колінних суглобів у жінок з ізольованим ОА та у пацієнок з поєднаним перебігом ЦД-2 та ОА було виділено характерні для артрозу рентгенологічні симптоми, які проявлялися наявністю звуження суглобової щілини, що було найбільш виражене в сегментах, які зазнають навантаження; кістковими крайовими розростаннями, які збільшують площу дотику і змінюють конгруентність суглобових поверхонь (остеофітів); субхондральним остеосклерозом (ущільненням кісткової тканини); та наявністю небов'язкових рентгенологічних ознак, а саме, присутність кіст (частіше розташованих по осі найбільшого навантаження), підвивіхів, вивіхів та ерозій.

Статистичний метод.

Статистичний аналіз результатів було виконано за допомогою пакету програм статистичної обробки даних версії 21 «IBM SPSS Statistics 21» (Statistical Product and Service Solutions – SPSS). Математичну обробку даних проводили за загальноприйнятими методиками шляхом обчислення середнього арифметичного (M), стандартного відхилення (SD), критерію довіри Манна-Уїтні-Вілкоксона. Критичний рівень достовірності був визначений як $p < 0,05$.

Взаємозв'язок між отриманими характеристиками було визначено за допомогою коефіцієнту рангової кореляції Rho Спірмена (Spearman rank correlation R). Якщо Rho знаходився у межах від 0 до -1,0 кореляцію вважали зворотною; якщо від 0 до 1,0 – прямою. Rho коефіцієнти від 0 до 0,3 (від 0 до -0,3) констатували наявність слабкого зв'язку між досліджуваними ознаками; від 0,4 до 0,7 (від -0,4 до -0,7) – помірної сили та від 0,7 до 1,0 (від -0,7 до -1,0) – високої сили. Результат представляли у вигляді значення Rho коефіцієнту та відповідного рівня достовірності p.

Для характеристики центральної тенденції та мінливості кількісних змінних (безперервної чи інтервальної) визначали середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD). Результати були представлені як $M \pm SD$. Вірогідність відмінностей кількісних показників між двома неспорідненими групами визначали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test).

Якісні (біноміальні, порядкові, номінальні) показники описуються в абсолютних і відносних (відсотках) величинах. Результат був представлений у форматі ABS. (%). Порівняння двох груп проводилося на якісній основі за допомогою таблиць із чотирма полями або випадкових таблиць і використання критерію χ^2 Пірсона (Pearson's chi-squared test).

Визначення кореляційних зв'язків параметрів з біноміальною залежною змінною проводили за допомогою логістичного регресійного аналізу (ROC-аналізу) шляхом розрахунку β -коефіцієнтів, стандартизованих β -коефіцієнтів (відношення шансів) та їх 95% довірчих інтервалів (ДІ; Confidence intervals).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК В ПЕРИ- ТА ПОСТМЕНОПАУЗІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ

Незважаючи на успіхи в діагностиці [85, 102, 106] та терапії ОА та ЦД-2, багато проблем ранньої діагностики та комплексного лікування залишаються невирішеними, зокрема для жінок в постменопаузі з поєднаним перебігом ОА та ЦД-2. На підставі визначення ранніх діагностичних показників слід виробити рекомендації щодо вдосконалення застосування комплексного лікування у таких пацієнток. У зв'язку зі складним патофізіологічним перебігом ЦД-2 та ОА на фоні постменопаузи актуальним є визначення деяких клініко-лабораторних ознак, які мають характерний взаємозв'язок.

3.1 Клінічна характеристика тематичних жінок, що хворі на цукровий діабет 2-го типу, остеоартроз та їх поєднаний перебіг

В даному розділі надано клінічну характеристику обстежених жінок в пери- та постменопаузі (n = 120). До першої групи було включено 20 жінок з моноперебігом ЦД-2, другу групу склали 22 жінки з моноперебігом ОА; до третьої групи увійшли 62 жінки з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА; 16 відносно здорових жінок становили контрольну групу (КГ).

Зібрані дані було розподілено на логічні групи, які включали в себе епідеміологічні та фізикальні показники обстеженої когорти пацієнток; групу клінічних симптомів перебігу періоду клімаксу та ЦД; клінічні та рентгенологічні особливості перебігу ОА; дані вивчених біохімічних маркерів; показники обміну глюкози, ліпідів та мікроелементів; дані клінічного аналізу крові; оцінка за шкалами болю в спокою та навантаженні ВАШ та болю й фізичної функції WOMAC.

Таблиця 3.10

Епідеміологічні та фізикальні показники, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнти (n = 120)	1 група (n = 20)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	КГ (n = 16)
Вік, років	58,6 ± 5,3	58,6 ± 7,1	58,3 ± 5,2	59,7 ± 4,0	54,9 ± 5,7
Тривалість відсутності менструацій, років	8,4 ± 4,8	9,0 ± 7,1	8,2 ± 4,3	9,3 ± 3,6	4,6 ± 4,5
Менопаузальний індекс, балів	23,5 ± 13,7	25,0 ± 13,1	30,5 ± 15,9	21,7 ± 13,0	19,3 ± 11,7
Зріст, см	164,4 ± 5,4	161,9 ± 5,2	164,3 ± 4,3	165,3 ± 5,6	164,0 ± 5,7
Вага, кг	81,1 ± 16,1	80,9 ± 18,2	78,7 ± 16,4	84,8 ± 15,3	70,3 ± 10,5
ІМТ, кг/м ²	30,0 ± 5,6	30,9 ± 6,8	20,2 ± 6,4	31,0 ± 5,1	26,0 ± 2,9
Обвід талії, см	91,5 ± 14,6	98,6 ± 20,8	86,2 ± 11,8	93,5 ± 12,2	81,7 ± 10,6
Обвід стегна, см	107,1 ± 13,1	113,7 ± 18,2	100,8 ± 9,4	109,0 ± 11,6	100,4 ± 9,2
Відношення талія/стегно	0,85 ± 0,05	0,86 ± 0,07	0,85 ± 0,05	0,86 ± 0,04	0,81 ± 0,04
Систолічний АТ, мм рт. ст.	137,7 ± 16,3	139,8 ± 17,6	143,2 ± 15,9	138,9 ± 16,0	123,1 ± 6,3
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	82,6 ± 8,2	83,5 ± 10,4	85,9 ± 8,1	82,3 ± 7,4	78,1 ± 6,3

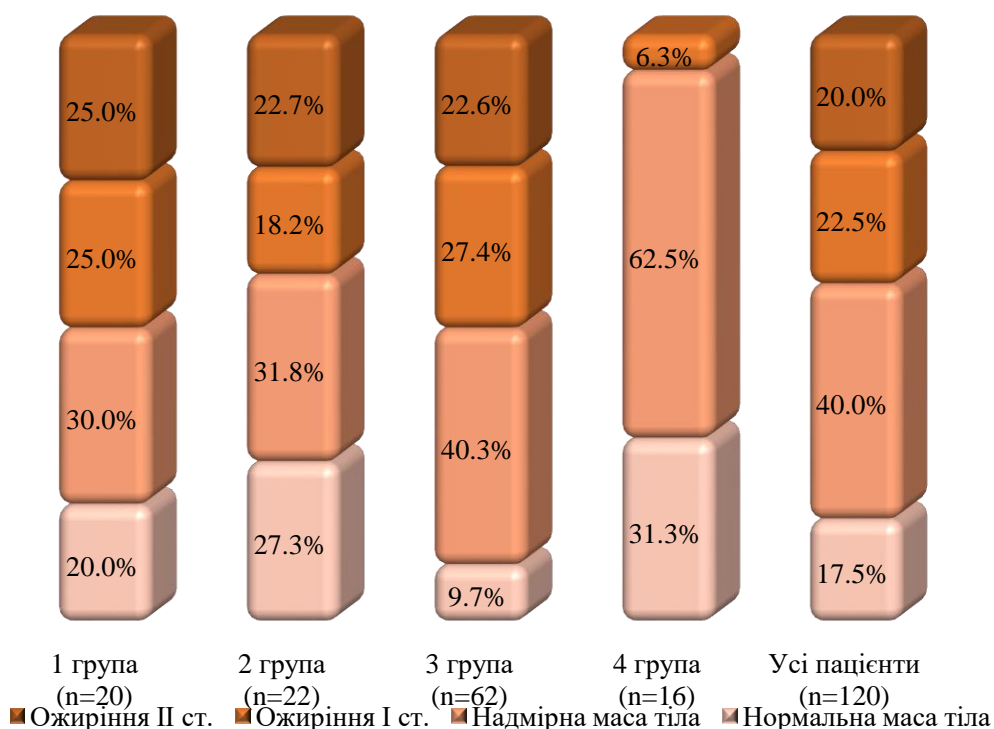
Вік обстежених жінок достовірно не різнився між групами дослідження, проте середній показник достовірно ($p = 0,002$) переважав в 3 групі, ніж в КГ: відповідно $59,7 \pm 4,0$ років та $54,9 \pm 5,7$ років.

Середня тривалість відсутності менструацій достовірно переважала лише серед жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА, ніж в контролі: відповідно $9,3 \pm 3,6$ років та $4,6 \pm 4,5$ років ($p < 0,001$). В інших групах

показники достовірно не різнилися з контролем, проте варто зазначити, що хоча їх середні значення (1 група — $9,0 \pm 7,1$ років, $p = 0,038$; 2 група — $8,2 \pm 4,3$ років, $p = 0,019$) кількісно переважали, корекція на множинні порівняння не підтвердила вірогідність достовірностей (табл. 3.10).

Середні показники тривалості менопаузи достовірно не відрізнялися між групами дослідження, хоча й кількісно переважали серед пацієток 1 та 2 груп: відповідно $25,0 \pm 13,1$ років та $30,5 \pm 15,9$ років (табл. 3.10).

Групи дослідження були співставні за зростом. В той же час вага жінок з коморбідним перебігом достовірно ($p = 0,001$) переважала відповідний показник групи контролю: відповідно $84,8 \pm 15,3$ кг та $70,3 \pm 10,5$ кг. Відповідна тенденція спостерігалася відносно середніх значень ІМТ. Достовірно вищий середній ІМТ був серед жінок 3 групи, ніж в контролі: відповідно $31,0 \pm 5,1$ кг/м² та $26,0 \pm 2,9$ кг/м² (табл. 3.10).



Частотний розподіл за ступенем ожиріння в досліджувальних групах. Рисунок 3.1.

Так, у жінок з ізольованим перебігом ЦД-2 нормальну масу тіла мали 20,0 %; по 25,0 % було жінок з надмірною масою тіла та ожирінням I ст.; 30,0 % мали ожиріння II ст. В 2 групі порівняння 27,3 % жінок мали нормальну

масу тіла; 31,8 % жінок мали надмірну масу тіла; ожиріння I ст. та II ст. мали відповідно 22,7 % та 18,2 % жінок даної групи. У жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА лише 9,7 % мали нормальну масу тіла; 41,9 % — надмірну; 25,8 % та 22,6 % жінок даної групи мали відповідно ожиріння I ст. та ожиріння II ст. В групі контролю було найбільше жінок з нормальною та надмірно масою тіла: відповідно 31,3 % та 62,5 %; лише 6,3 % мали ожиріння I ст.; в даній групі не було жінок з ожирінням II ст. Частотний розподіл достовірно не залежав від групових характеристик: $\chi^2 = 15,423$, $p = 0,080$ (рис. 3.1).

Достовірно не різнилися середні значення обводу талії між пацієнтками 1, 2 та контрольної групи. В той же час пацієнтки 3 групи мали достовірно більший обвід талії, ніж жінки групи контролю: відповідно $93,5 \pm 12,2$ см та $81,7 \pm 10,6$ см, $p = 0,001$. Стосовно середніх значень обводу стегна було визначено, що жінки ж моноперембігом ЦД-2 мали достовірно ($p = 0,014$) більший показник ($113,7 \pm 18,2$ см), ніж жінки з моноперембігом ОА ($100,8 \pm 9,4$ см). Жінки з моноперембігом ОА мали менший показник, ніж жінки з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА ($109,0 \pm 11,6$ см $p = 0,004$), які, в свою чергу, мали більше значення, ніж в контролі ($100,4 \pm 9,2$ см, $p = 0,012$). Відношення талія/стегно переважало в усіх групах порівняння над значенням в групі контролю ($0,81 \pm 0,04$). Так в 1 групі показник склав $0,86 \pm 0,07$ ($p = 0,004$); в 2 групі — $0,85 \pm 0,05$ ($p = 0,004$) та в 3 групі — $0,86 \pm 0,04$ ($p = 0,001$) (табл. 3.10).

Найнижчий середній рівень САТ був відмічений у жінок групи контролю: показник становив $123,1 \pm 6,3$ мм рт. ст. Середній САТ в інших групах дослідження достовірно переважав над значенням групи контролю. Так, САТ жінок з моноперембігом ЦД-2 складав $139,8 \pm 17,6$ мм рт. ст. ($p = 0,003$); у жінок з моноперембігом ОА — $143,2 \pm 15,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); у жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА — $138,9 \pm 16,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Між групами порівняння не було визначено достовірної різниці — середні показники САТ були співставні (табл. 3.10).

Діастолічний АТ був найвищим серед жінок з монопереміщенням ОА та становив $85,9 \pm 8,1$ мм рт. ст., що достовірно переважало над відповідним показником групи контролю ($78,1 \pm 6,3$ мм рт. ст, $p = 0,003$). Показники ДАТ інших груп були зіставні (табл. 3.10).

Достовірності до табл. 3.10 Епідеміологічні та фізикальні показники

Показники	1 та 2	1 та 3	1 та КГ	2 та 3	2 та КГ	3 та КГ
Вік, років	0,940	0,374	0,147	0,376	0,070	0,002 *
Тривалість менопаузи, років	0,801	0,633	0,038	0,358	0,019	< 0,001 *
Менопаузальний індекс, балів	0,257	0,268	0,134	0,021	0,029	0,599
Зріст, см	0,185	0,024	0,363	0,409	0,812	0,369
Вага, кг	0,588	0,415	0,083	0,100	0,104	0,001 *
ІМТ, кг/м ²	0,326	0,970	0,042	0,128	0,249	< 0,001 *
Обвід талії, см	0,072	0,361	0,026	0,043	0,249	0,001 *
Обвід стегна, см	0,014 *	0,596	0,045	0,004 *	0,894	0,012 *
Відношення талія/стегно	0,605	0,504	0,008 *	0,906	0,014 *	< 0,001 *
Систолічний АТ, мм рт. ст.	0,683	0,688	0,003 *	0,265	< 0,001 *	< 0,001 *
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	0,402	0,588	0,105	0,044	0,003 *	0,045

За результатами проведеного анкетування жінок із визначенням менопаузального індексу (вираженого в балах) з метою оцінки яскравості проявів клімаксу, було виявлено наступні дані:

Таблиця 3.11

Розподіл частоти клінічних симптомів клімаксу за групами дослідження, абс. (%):

Показники	Усі пацієнтки (n = 120)	1 група (n = 20)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	КГ (n = 16)	χ^2	p
НСК	70 (58,3)	12 (60,0)	15 (68,2)	31 (50,0)	12 (75,0)	4,501	0,212
МСК	96 (80,0)	20 (100,0)	14 (64,3)	62 (100,0)	0 (0,0)	88,182	< 0,001
ПСК	68 (56,7)	12 (60,0)	14 (63,6)	31 (50,0)	11 (68,8)	2,599	0,458

Примітка: НСК — нейровегетативні симптоми клімаксу; МСК — метаболіко-ендокринні симптоми клімаксу; ПСК — психоемоційні симптоми клімаксу.

Частота нейровегетативних симптомів клімаксу серед пацієток груп дослідження достовірно не різнилася ($\chi^2 = 4,501$; $p = 0,212$). Вони були зареєстровані в 75,0 % жінок групи контролю; 60,0 % жінок з моноперемігом ЦД-2; майже в 70,0 % жінок з моноперемігом ОА та в половини жінок з коморбідним перемігом ЦД-2 та ОА (табл. 3.11).

В той же час розподіл метаболіко-ендокринних симптомів показав достовірний зв'язок з групами дослідження ($\chi^2 = 88,182$; $p < 0,001$). Так, в групі контролю не було діагностовано жодного випадку; у жінок з моноперемігом показник склав 64,3 %. Найбільшій увазі слід приділити жінкам з наявністю цукрового діабету, оскільки в обох групах жінок з даною патологією було визначено по 100,0 % випадків даного симптомокомплексу клімаксу (табл. 3.11).

За частотою наявності психоемоційних симптомів клімаксу групи були зіставні ($\chi^2 = 2,599$; $p = 0,458$). Найменша частота була визначена серед половини жінок 3 групи (коморбідний переміг ЦД 2 Т та ОА); в інших групах дослідження та контролі значення знаходилися в межах 60,0–70,0 % (табл. 3.11).

Під час об'єктивного обстеження жінок з ОА, ЦД-2 та їх поєднанням оцінювали найбільш характерні для цих захворювань симптоми, а також відзначали переважні клінічні прояви захворювання в обстежених хворих. Від клінічних ознак залежала ступінь тяжкості перемігу цукрового діабету, ступінь компенсації та наявність пізніх ускладнень. У всіх хворих на ЦД-2 жінок спостерігався субкомпенсований стан вуглеводного обміну. Зареєстровані дані клінічних досліджень та спостережувані домінуючі клінічні прояви представлені в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Основні клінічні характеристики груп жінок з ОА, ЦД-2 та при їх поєднанні:

Показники	1 група ЦД-2, n = 20		2 група ОА, n = 22		3 група ЦД-2+ОА n = 62	
	n	%	n	%	n	%
Біль у суглобі після навантаження	-	-	20	100	64	100
«Стартові» болі	-	-	14	70	48	75
Крепітація в суглобі при рухах	-	-	3	15	10	15,6
Ранкова скутість в суглобі	-	-	13	65	45	70,3
ЦД-2 середньої тяжкості	6	30	-	-	19	29,7
ЦД-2 тяжкий	13	65	-	-	44	68,8
Ознаки субкомпенсації ЦД	16	80	-	-	45	70,3
Епізоди гіпоглікемії	6	30	-	-	32	50

Найхарактернішою ознакою ОА була наявність болю після фізичного навантаження, який відзначався у всіх жінок з ОА. «Стартовий» біль відзначається у більшості пацієнок хворих на ОА в поєднанні з ЦД-2 – 75%, а також, у жінок із ізольованим ОА – 70%. 3 жінки (15 %) 2-ї групи та 10 жінок (15,6 %) групи коморбідної патології мали крепітацію при рухах. Ранкова скутість у суглобах тривалістю до 30 хвилин відмічена більшістю всіх пацієнок, що мали ОА, але найбільшим цей показник був у 3 групі поєднаної патології – 70,3%. Зменшення амплітуди рухів спостерігалось у 15 (68,2%)

жінок групи ізольованого перебігу ОА та у 51 (82,3%) пацієнтки 3 групи коморбідної патології.

ЦД середньої тяжкості був у 6 жінок (30%), що мали ізольовану патологію ЦД-2 та у 19 пацієток 3 групи (29,7%) з ЦД-2 та ОА; тяжкий перебіг ЦД був характерний для 13 жінок 1 групи (65%) та 44 (68,8%) хворих 3-ї групи коморбідної патології.

Наявність ознак субкомпенсації ЦД була підтверджена в усіх жінок з ЦД-2: 16 жінок (80%) 1 групи та у 45 пацієток (70,3%) 3-ї групи. Ускладнення у вигляді епізодів гіпоглікемії були наявні у 6 жінок 1 групи (30%) та у 32 пацієток 3 групи поєднаної патології ЦД-2 та ОА (50%).

За частотою наявності діабетичної нейропатії та діабетичної мікроангіопатії групи жінок з ЦД-2 й ЦД-2 та ОА були співставні. По три чверті пацієток обох груп мали прояви діабетичної нейропатії (відповідно 75,0 % та 75,8 %); 90,0 % та 96,8 % відповідно 1 та 3 груп мали симптоми діабетичної мікроангіопатії (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Розподіл частоти клінічних симптомів ЦД-2 за групами дослідження, абс. (%):

Показники	1 група (n = 20)	3 група (n = 62)	χ^2	p
ДН	15 (75,0)	47 (75,8)	0,005	0,942
ДМ	18 (90,0)	60 (96,8)	1,496	0,221

Примітка: ДН — діабетична нейропатія; ДМ — діабетична мікроангіопатія.

Середні значення показників клінічного аналізу крові виявилися наступними. Так, було визначено достовірну відмінність між середньою концентрацією гемоглобіну у жінок з моноперебігом ОА та коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА з переважанням у останніх: відповідно $124,8 \pm 13,9$ г/л та $135,3 \pm 13,8$ г/л ($p = 0,002$). Рівень лейкоцитів достовірно не відрізнявся

серед пацієнтів досліджених груп, проте найменші середні значення було зареєстровано в контрольній групі ($5,9 \pm 2,2 \times 10^9/\text{л}$), найвищий показник був серед жінок з коморбідним перебігом ОА та ЦД-2 ($7,9 \pm 2,9 \times 10^9/\text{л}$).

Таблиця 3.14

Показники клінічного аналізу крові, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнтки (n = 120)	1 група (n = 20)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	КГ (n = 16)
Гемоглобін, г/л	$131,3 \pm 14,2$	$125,9 \pm 13,7$	$124,8 \pm 13,9$	$135,3 \pm 13,8$	$131,2 \pm 12,2$
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$7,3 \pm 2,7$	$7,3 \pm 2,0$	$6,6 \pm 2,4$	$7,9 \pm 2,9$	$5,9 \pm 2,2$
ШЗЕ, мм/год	$20,4 \pm 12,5$	$19,2 \pm 12,5$	$20,1 \pm 12,8$	$24,1 \pm 11,9$	$7,6 \pm 2,5$

Найменше середнє значення ШЗЕ було визначено серед групи контролю ($7,6 \pm 2,5$ мм/год), даний показник був достовірно менший ніж в 1 групі ($19,2 \pm 12,5$ мм/год, $p < 0,001$), в 2 групі ($20,1 \pm 12,8$ мм/год, $p < 0,001$) та 3 групі ($24,1 \pm 11,9$ мм/год, $p < 0,001$) (табл. 3.14).

Достовірності до табл. 3.14 Показники клінічного аналізу крові

Показники	1 та 2	1 та 3	1 та КГ	2 та 3	2 та КГ	3 та КГ
Гемоглобін, г/л	0,605	0,020	0,305	0,002 *	0,095	0,189
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	0,151	0,237	0,109	0,036	0,372	0,012
ШЗЕ	0,782	0,096	$< 0,001$ *	0,169	$< 0,001$ *	$< 0,001$ *

3.2 Особливості ліпідного обміну у жінок з ЦД-2, ОА та при поєднаному перебігу цих захворювань.

В табл. 3.20 надано характеристику ліпідного обміну жінок обстежених груп.

Таблиця 3.20

Показники обміну ліпідів, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнтки (n = 120)	1 група (n = 20)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	КГ (n = 16)
ЗХ, ммоль/л	6,8 ± 1,6	6,9 ± 1,0	5,6 ± 1,2	7,5 ± 1,8	4,9 ± 0,5
ТГ, ммоль/л	2,8 ± 1,1	2,9 ± 1,4	2,7 ± 1,0	2,9 ± 1,1	1,8 ± 0,4
ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,8 ± 0,1
ЛПНЩ, ммоль/л	3,5 ± 0,4	3,5 ± 0,7	3,5 ± 0,6	3,8 ± 0,9	2,5 ± 0,3
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,4 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,8	1,4 ± 0,7	0,7 ± 0,4
КА	3,6 ± 1,7	3,4 ± 1,4	3,7 ± 1,3	3,1 ± 1,7	1,6 ± 0,4

Так, рівні загального холестерину жінок з ізольованим перебігом ЦД-2 ($6,9 \pm 1,0$) достовірно перевищували відповідний показник жінок 2 групи ($5,6 \pm 1,2$, $p = 0,009$) та групи контролю ($4,9 \pm 0,5$, $p < 0,001$). Середні рівні загального холестерину жінок з ізольованим перебігом ОА були нижчими за відповідний показник жінок 3 групи ($7,5 \pm 1,8$, $p < 0,001$) та були вищими за середні рівні групи контролю ($p = 0,006$). Майже в півтора рази більшим був рівень ЗХ у жінок з коморбідним перебігом ЦД-2, ніж в контролі: відповідно $7,5 \pm 1,8$ та $4,9 \pm 0,5$, $p < 0,001$.

Стосовно рівнів тригліцеридів, то отримані рівні були співставні в групах порівняння, проте достовірно переважали над середніми показниками групи контролю ($1,8 \pm 0,4$): 1 група — $2,9 \pm 1,4$; 2 група — $2,7 \pm 1,0$; та 3 група — $2,9 \pm 1,1$.

Середні рівні ЛПВЩ були достовірно нижчими в усіх групах порівняння, ніж в контролі ($1,8 \pm 0,1$ ммоль/л). Так, у жінок з ізольованим перебігом ЦД-2 показник склав $1,4 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,001$); у жінок з

ізолюваним перебігом ОА — $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$); у жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА — $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$) (табл. 3.20).

В той же час середні рівні ЛПНЩ в групі контролю ($2,5 \pm 0,3$ ммоль/л) були достовірно нижчими за відповідні показник груп порівняння. В 1 групі показник склав $3,5 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,001$); в 2 групі — $3,5 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$); в 3 групі — $3,8 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$) (табл. 3.20).

Щонайменше в 2 рази нижчими були середні рівні ЛПДНЩ в групі контролю, ніж в групах порівняння ($0,7 \pm 0,4$ ммоль/л). Так, у жінок з моноперібігом ЦД-2 та моноперібігом ОА середні значення переважали контрольні майже в 3 рази: відповідно $1,6 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,001$) та $1,7 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$). У жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 рівні ЛПДНЩ склали $1,4 \pm 0,7$ ммоль/л, перевищуючі контроль в два рази ($p = < 0,001$) (табл. 3.20).

Розрахований коефіцієнт атерогенності був найменшим в групі контролю та склав $1,6 \pm 0,4$. При цьому найвищі значення відмічалися у жінок з ізолюваним перебігом ЦД-2 та ізолюваним перебігом ОА: відповідно $3,4 \pm 1,4$ ($p < 0,001$) та $3,7 \pm 1,3$ ($p < 0,001$). Серед жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА середні показники КА достовірно ($p < 0,001$) майже вдвічі переважали контрольні — $3,1 \pm 1,7$ (табл. 3.20).

Достовірності до табл. 3.20 Показники обміну ліпідів

Показники	1 та 2	1 та 3	1 та КГ	2 та КГ	2 та КГ	3 та КГ
ЗХ	0,009 *	0,142	< 0,001 *	< 0,001 *	0,006 *	< 0,001 *
ТГ	0,791	0,783	0,010 *	0,467	0,002 *	< 0,001 *
ЛПВЩ	1,000	0,623	0,001 *	0,508	< 0,001 *	< 0,001 *
ЛПНЩ	0,940	0,177	< 0,001 *	0,186	< 0,001 *	< 0,001 *
ЛПДНЩ	0,960	0,250	< 0,001 *	0,261	< 0,001 *	< 0,001 *
КА	0,345	0,200	< 0,001 *	0,748	< 0,001 *	< 0,001 *

3.3 Особливості вуглеводного обміну у жінок з ЦД-2, ОА та при їх коморбідності.

Результати глікемічного профілю у жінок 1 та 3 груп були співставні в усі контрольні точки вимірювання (табл. 3.30).

Таблиця 3.30

Показники обміну глюкози, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнтки (n = 120)	1 група (n = 20)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	КГ (n = 16)
Індекс НОМА	11,2 ± 9,1	14,1 ± 5,2	5,1 ± 1,2	15,0 ± 9,9	1,4 ± 0,6
Глюкоза натще, ммоль/л	8,5 ± 3,5	10,4 ± 2,2	5,1 ± 0,6	10,0 ± 3,2	4,8 ± 0,6
Hb _{1Ac} , %	9,3 ± 2,8	8,9 ± 1,7	5,6 ± 0,8	10,7 ± 2,2	—
Глюкоза 6 год., ммоль/л	8,5 ± 3,5	10,4 ± 2,4	—	10,0 ± 3,2	—
Глюкоза 12 год., ммоль/л	11,4 ± 2,7	11,0 ± 2,6	—	11,5 ± 2,7	—
Глюкоза 21 год., ммоль/л	11,1 ± 2,6	10,4 ± 2,7	—	11,3 ± 2,5	—

Достовірності до табл. 3.30 Показники обміну глюкози

Показники	1 та 2	1 та 3	1 та КГ	2 та 3	2 та КГ	3 та КГ
Індекс НОМА	< 0,001 *	0,524	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *
Глюкоза натще, ммоль/л	< 0,001 *	0,418	< 0,001 *	< 0,001 *	0,229	< 0,001 *
Hb _{1Ac} , %	< 0,001 *	0,002 *	—	< 0,001 *	—	—
Глюкоза 6 год., ммоль/л	—	0,418	—	—	—	—
Глюкоза 12 год., ммоль/л	—	0,549	—	—	—	—
Глюкоза 21 год., ммоль/л	—	0,167	—	—	—	—

Як можна бачити з табл. 3.30, індекс НОМА достовірно переважав в 1 групі, порівняно з пацієнтами 2 групи (відповідно 14,1 ± 5,2 та 5,1 ± 1,2, $p <$

0,001) та 4 групи ($1,4 \pm 0,6$, $p < 0,001$). Достовірне переважання також було відмічено між значеннями 2, 3 груп та КГ ($p < 0,001$).

Закономірно вищі рівні глюкози натщесерце були визначені у жінок 1 та 3 групи дослідження: відповідно $10,4 \pm 2,2$ ммоль/л та $10,0 \pm 3,2$ ммоль/л, ніж в 2 групі та контролі. При цьому рівні глюкози в 1 та 3 групах були співставні ($p = 0,418$). Подібна тенденція відмічалася й відносно рівнів глікозильованого гемоглобіну, при чому серед жінок з супутнім ОА показник був вищий, ніж у жінок з моноперевігом ЦД-2: відповідно $10,7 \pm 2,2$ % та $8,9 \pm 1,7$ % ($p = 0,002$).

3.4 Оцінка структурно-функціонального стану коліних суглобів у жінок з ОА та при поєднанні з ЦД-2

Третина жінок з ізольованим перебігом ОА зазначила на відсутності обмежень рухливості у суглобах (31,8 %). Серед жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА даний показник був майже в 1,5 рази меншим (21,0 %). Незначні обмеження рухливості в суглобах були визначені з однаковою частотою в обох групах відповідно 27,3 % та 25,8 %. Дещо частіше жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА турбували обмеження помірного ступеню (33,9 %), ніж жінок з ізольованим перебігом ОА (27,3 %). Значні обмеження частіше реєструвалися також серед жінок 3 групи (19,4 %), ніж 2 групи (13,6 %). Подібний частотний розподіл вірогідно не залежав від групи ($\chi^2 = 1,334$, $p = 0,721$).

Таблиця 3.40

Частотний розподіл за ступенями обмеження рухливості у суглобах у жінок з ОА, абс., (%):

Обмеження	Усі пацієнтки (n = 84)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	χ^2	p
Немає	20 (23,8)	7 (31,8)	13 (21,0)	1,334	0,721

<u>Незначні</u>	22 (26,2)	6 (27,3)	16 (25,8)		
<u>Помірні</u>	27 (32,1)	6 (27,3)	21 (33,9)		
<u>Значні</u>	15 (17,9)	3 (13,6)	12 (19,4)		

Таблиця 3.41

**Частотний розподіл за наявність набряку у суглобі у жінок з ОА,
абс., (%):**

Набряк	Усі пацієнтки (n = 84)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	χ^2	p
<u>Немає</u>	51 (60,7)	15 (68,2)	36 (58,1)	0,697	0,404
<u>Є</u>	33 (39,3)	7 (31,8)	26 (41,9)		

Набряки в суглобах було визначено з однаковою частотою ($\chi^2 = 0,697$, $p = 0,404$) серед жінок з ОА обох груп. Так, у пацієток з моноперебігом ОА частота набряку складала 31,8 %; у жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА — 41,9 %. (табл. 3.41).

Таблиця 3.42

**Частотний розподіл за силою болю у суглобах у жінок з ОА, абс.
(%):**

Біль	Усі пацієнтки (n = 84)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	χ^2	p
<u>Немає</u>	1 (1,2)	1 (4,5)	0 (0,0)	9,920	0,019
<u>Незначний</u>	15 (17,9)	7 (31,8)	8 (12,9)		
<u>Помірний</u>	39 (46,4)	11 (50,0)	28 (45,2)		
<u>Значний</u>	29 (34,5)	3 (13,6)	26 (41,9)		

В загальній виборці кількісно переважала частота болю помірного ступеню (46,4 %). В той же час, серед жінок з ізольованим перебігом ОА на відсутності болю зазначили 4,5 % жінок; третина (31,8 %) визначили незначний біль; половина — біль помірного ступеню; та значний біль було

визначено в 13,6 % даної групи. Структура сили болю в 3 групі пацієнток була інакшою. Усі пацієнтки даної групи мали біль в суглобах різного ступеню, при чому лише 12,9 % вказали на незначний характер болю. Помірний та значної сили біль було визначено відповідно в 45,2 % та 41,9 % жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА. Визначена структура больового синдрому достовірно ($\chi^2 = 9,920$, $p = 0,019$) залежала від групового розподілу (табл. 3.42).

Таблиця 3.43

**Частотний розподіл за ступенем деформації суглобів у жінок з ОА,
абс. (%):**

Деформація	Усі пацієнтки (n = 84)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	χ^2	p
<u>Немає</u>	17 (20,2)	6 (27,3)	11 (17,7)	4,275	0,233
<u>Незначна</u>	11 (13,1)	5 (22,7)	6 (9,7)		
<u>Помірна</u>	32 (38,1)	7 (31,8)	25 (40,3)		
<u>Значна</u>	24 (28,6)	4 (18,2)	20 (32,3)		

Не було визначено достовірної ($\chi^2 = 4,275$, $p = 0,233$) залежності в структурі ступеню деформації суглобів обстежених жінок. Так, у пацієнток з ізольованим перебігом ОА відсутність деформації реєстрували в 27,3 % випадків; незначну деформацію — в 22,7 %; помірну та деформацію значного ступеню — відповідно в 31,8 % та 18,2 % випадків. В той же час, серед жінок з коморбідним перебігом ЦД 2 Т та ОА кількісно переважала частота помірної (40,3 %) та значної деформації (32,3 %). Відсутність деформації визначили в 17,7 % випадків та лише в 9,7 % діагностували незначну деформацію суглобів (табл. 3.43).

Таблиця 3.44

Частотний розподіл за порушення функції у жінок з ОА, абс. (%)

ФНС	Усі пацієнтки (n = 84)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	χ^2	p
<u>Немає</u>	21 (25,0)	8 (36,4)	13 (21,0)	2,138	0,343
<u>1</u>	47 (56,0)	10 (45,5)	37 (59,7)		
<u>2</u>	16 (19,0)	4 (18,2)	12 (19,4)		

На однаковому рівні була отримана структура обмеження фізичної функції (табл. 3.44) у жінок з ОА обох груп ($\chi^2 = 2,138$, $p = 0,343$). Так, тимчасово потребували сторонньої допомоги 45,5 % жінок з ізольованим перебігом ОА та 59,7 % жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА. Тривалі обмеження було зареєстровано в 18,2 % жінок з 2 групи та 19,4 % з 3 групи. Варто зазначити, що відсутність потреби в допомозі було відмічено в 36,4 % жінок з ізольованим перебігом ОА, що було в 1,5 рази більше, ніж серед жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА (21,0 %).

Механізм дії ЦД на інтенсивність суглобового синдрому багатофакторний. Він може включати наявність діабетичної дистальної сенсомоторної полінейропатії, яка виникає внаслідок неврологічних розладів при ЦД, а сенсорно-моторні зміни в іннервації нижніх кінцівок можуть сприяти виникненню різноманітних сенсорних порушень, зниженню сухожильних рефлексів, слабкості м'язового апарату, що в кінцевому підсумку може вплинути на й на вираженість суглобового синдрому [144]. Дані про показники загальної оцінки власного стану жінками (за допомогою опитування за шкалою ВАШ, WOMAC) наведені в табл. 3.45.

Таблиця 3.45

Показники за тестом ВАШ у жінок з ОА, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнтки (n = 84)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	p
ВАШ в спокої, мм	51,3 ± 13,3	43,6 ± 9,3	54,0 ± 13,4	0,002
ВАШ за навантаження, мм	81,5 ± 10,0	80,4 ± 11,9	81,9 ± 0,3	0,721
Біль за WOMAC	27 ± 3,0	25 ± 3,6	26 ± 1,8	0,632
Скутість за WOMAC	6 ± 5,5	6 ± 3,9	8 ± 5,6	0,072
Функціональна недостатність за WOMAC	62 ± 7,1	56 ± 2,0	69 ± 8,0	0,001
Сумарний бал за WOMAC	94 ± 9,8	84 ± 10,3	99 ± 2,6	0,002

Так, середня довжина в стані спокою у жінок з супутнім перебігом ЦД-2 та ОА достовірно ($p = 0,002$) переважали відповідний показник жінок з моноперебігом ОА. В той же час не було визначено достовірної різниці в довжині під час навантаження, за вираженістю болю, скутістю за WOMAC: відповідні значення становили $81,9 \pm 0,3$ мм та $80,4 \pm 11,9$ мм, $p = 0,721$; $25 \pm 3,6$ та $26 \pm 1,8$, $p = 0,632$; $6 \pm 3,9$ та $8 \pm 5,6$, $p = 0,072$ (табл. 3.45).

Треба зазначити, що поєднання ОА з ЦД-2 суттєво впливає на підвищення значень функціональних порушень суглобів за шкалою WOMAC (відповідні значення становили в групі ізольованого ОА $56 \pm 2,0$ та в групі коморбідного поєднання ЦД-2 та ОА $69 \pm 8,0$, $p=0,001$) й загального балу за шкалою WOMAC ($84 \pm 10,3$ для групи ОА та $99 \pm 2,6$ для показників групи ЦД-2 + ОА, $p=0,002$).

На тлі ОА можна часто спостерігати розвиток синовіту, який викликає збільшення верхнього завороту суглоба і позитивний симптом балотування надколінка. В проведеному дослідженні майже на 7,0 % частіше визначали наявність синовіту (табл. 3.46) у жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА,

ніж у жінок з ізольованим перебігом ОА: відповідно 29,0 % та 22,7 % ($\chi^2 = 0,325$, $p = 0,569$). Жінки із синовітом відмітили специфічний характер болю: помірний біль виникав найчастіше одразу після опори на ногу. Такий «стартовий» біль не зникав повністю у стані спокою.

Таблиця 3.46

Частотний розподіл за наявністю синовіту у жінок з ОА, абс. (%)

Синовіт	Усі пацієнти (n = 84)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	χ^2	p
Немає	61 (72,6)	17 (77,3)	44 (71,0)	0,325	0,569
Є	23 (27,4)	5 (22,7)	18 (29,0)		

При проведенні рентгенологічних методів обстеження суглобів у жінок з ОА та у жінок з поєднаною патологією ЦД-2 та ОА, була виявлена характерна рентгенологічна симптоматика ОА, що визначалася звуженням суглобової щілини, яке переважно було помітне у частинах із найбільшим навантаженням; кістковими крайовими розростаннями, що збільшують площу контакту і змінюють консистенцію поверхонь суглобів (остеофітів); субхондральним остеосклерозом (ущільнення кісткової тканини); додатковими даними рентгенологічного обстеження, що включали присутність кіст, які найчастіше були знайдені по лінії найбільшого навантаження), підвивіхів, вивіхів та ерозій.

Загальноприйнята класифікація Kellgren и J. Lawrence була використана для аналізу рентгенологічних змін і ступеня тяжкості ОА з метою оцінки інтенсивності первинних рентгенологічних ознак ОА.

Таблиця 3.47

Частотний розподіл за рентгенологічною стадією ОА, абс. (%)

Стадія	Усі пацієнтки (n = 84)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	χ^2	p
--------	---------------------------	------------------	------------------	----------	---

1	14 (16,7)	6 (27,3)	8 (12,9)	3,016	0,389
2	29 (34,5)	8 (36,4)	21 (33,9)		
3	35 (41,7)	7 (31,8)	28 (45,2)		
4	6 (7,1)	1 (4,5)	5 (8,1)		

Було визначено кількісне переважання в структурі рентгенологічної стадії ОА жінок з 2 та 3 стадіями ОА (табл. 3.47). Так, в 2 групі відповідні показники склали 36,4 % та 31,8 %; в 3 групі — 33,9 % та 45,2 %. Загалом за частотою групи були співставні ($\chi^2 = 3,016$; $p = 0,389$).

Таблиця 3.48

Частотний розподіл за наявністю остеофітів у жінок з ОА, абс. (%)

Остеофіти	Усі пацієнтки (n = 84)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	χ^2	p
Немає	1 (1,2)	1 (4,5)	0 (0,0)	7,621	0,022
Одиничні	42 (50,0)	15 (68,2)	27 (43,5)		
Множинні	41 (48,8)	5 (27,3)	35 (56,5)		

Серед жінок з моноперебігом ОА превалювала частка одиничних остеофітів (68,2 %); в 56,5 % жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА було визначено множинні остеофіти. Частотний аналіз визначив достовірну різницю розподілу даного рентгенологічного симптому між групами дослідження ($\chi^2 = 7,621$, $p = 0,022$), табл. 3.48.

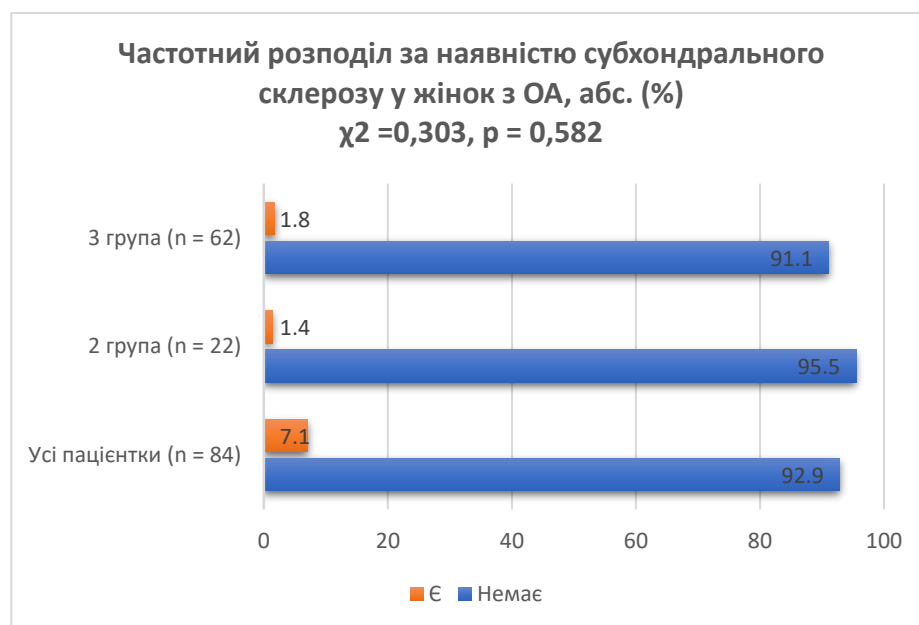
Таблиця 3.49

Частотний розподіл за ступенем звуження суглобової щілини у жінок з ОА, абс. (%):

Звуження	Усі пацієнтки (n = 84)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	χ^2	p
Немає	30 (35,7)	10 (45,5)	20 (32,3)	1,458	0,692

Мінімальне	13 (15,5)	3 (13,6)	10 (16,1)		
Помірне	30 (35,7)	6 (27,3)	24 (38,7)		
Значне	11 (13,1)	3 (13,6)	8 (12,9)		

Звуження суглобової щілини різного ступеню було визначено з майже однаковою частотою серед груп жінок з наявним остеоартрозом ($\chi^2 = 1,458$, $p = 0,692$). Так, майже третина жінок з моноперевігом ОА (27,3 %) мали помірну ступінь звуження; при цьому серед жінок з коморбідним перебігом ОА дана ступінь була визначена в 38,7 % випадках (табл. 3.49).



Частотний розподіл за наявністю субхондрального склерозу у жінок з ОА, абс. (%). Рисунок 3.2.

Частоти визначення субхондрального склерозу (табл. 3.50) у жінок з ОА були співставні: відповідні показники серед жінок з моноперевігом ОА становили 4,5 % та у жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА — 8,1 % ($\chi^2 = 0,303$, $p = 0,582$).

Згідно з останніми дослідженнями, виявлено важливу роль порушень метаболізму субхондральної кістки в розвитку ОА, тому ми оцінювали рівень остеоспоріднених елементів (Са, Р). Отримані дані наведені в таблиці 3.51.

Таблиця 3.51

Показники обміну мікроелементів, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнти (n = 120)	1 група (n = 20)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	КГ (n = 16)
Са, ммоль/л	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,3 ± 0,4	2,3 ± 0,1
Р, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,2 ± 0,1

Достовірності до табл. 3.51 Показники обміну мікроелементів

Показники	1 та 2	1 та 3	1 та 4	2 та 3	2 та КГ	3 та 4
Са	0,094	0,285	0,440	0,004*	0,473	0,084
Р	0,880	0,057	0,042	0,117	0,069	0,001*

Так, рівні кальцію достовірно переважали серед жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА ($2,4 \pm 0,1$) порівняно з жінками з моноперебігом ОА ($2,3 \pm 0,1$), $p = 0,004$. В групі контролю рівні фосфору були достовірно ($p = 0,001$) вищими за відповідний показник у пацієток з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА: відповідно $1,2 \pm 1,0$ та $1,0 \pm 0,3$ (табл. 3.51).

Таким чином, ці дані підтверджують той факт, що ЦД-2 обтяжує перебіг ОА. Наявність ЦД-2 призводить до посилення больового синдрому, погіршення функції суглобів, а також до більш виразних сумарних проявів ОА.

3.5 Оцінка рівнів досліджувальних маркерів у жінок з ЦД-2, ОА та при поєднаній патології.

Кількісно найнижчі рівні вісфатину були зареєстровані серед жінок контрольної групи ($1,8 \pm 0,5$ нг/мл). Більш високий рівень було визначено

серед жінок з моноперемігом ЦД-2 ($3,9 \pm 1,2$ нг/мл). Жінки з моноперемігом ОА показали більш вищі середні значення даного біомаркери: $4,2 \pm 1,1$ нг/мл.

Найвищий рівень вісфатину було зареєстровано серед жінок з супутнім перемігом ЦД-2 та ОА ($5,5 \pm 1,0$ нг/мл).

Таблиця 3.52

Рівні досліджених маркерів, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнтки (n = 120)	1 група (n = 20)	2 група (n = 22)	3 група (n = 62)	КГ (n = 16)
Вісфатін, нг/мл	$4,5 \pm 1,6$	$3,9 \pm 1,2$	$4,2 \pm 1,1$	$5,5 \pm 1,0$	$1,8 \pm 0,5$
Гомоцистеїн, ммоль/л	$18,0 \pm 7,8$	$15,0 \pm 3,4$	$12,5 \pm 2,3$	$23,6 \pm 6,1$	$7,8 \pm 2,2$
Інсулін, мМО/мл	$27,8 \pm 13,8$	$30,6 \pm 7,2$	$22,2 \pm 5,3$	$34,3 \pm 13,1$	$6,7 \pm 2,8$
Естрадіол, нмоль/л	$0,03 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,02$

Достовірності до табл. 3.52 (Рівні досліджених маркерів)

Показники	1 та 2	1 та 3	1 та КГ	2 та 3	2 та КГ	3 та КГ
Вісфатін, нг/мл	0,297	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *
Гомоцистеїн, ммоль/л	0,012 *	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *
Інсулін, мМО/мл	0,001 *	0,431	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *
Естрадіол, нмоль/л	0,076	0,085	0,987	0,710	0,095	0,149

Варто додати, що достовірної різниці між середніми рівнями не було відмічено лише між 1 та 2 групами; усі інші порівняння визначили достовірний рівень різниці показників (табл. 3.52).

Найнижчий рівень гомоцистеїну було отримано серед жінок групи контролю ($7,8 \pm 2,2$ нмоль/л), цей показник був достовірно нижчий, ніж в усіх групах порівняння. Майже в півтори рази вищим виявився рівень біомаркери у жінок з моноперемігом ОА ($12,5 \pm 2,3$ ммоль/л). Серед жінок з моноперемігом

ЦД-2 показник був вдвічі вищим за групу контролю, та складав $15,0 \pm 3,4$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Найвищим із майже чотирикратним переважанням відносно контролю, був рівень гомоцистеїну серед жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА ($23,6 \pm 6,1$ ммоль/л). Зазначені рівні достовірно різнилися між групами дослідження (табл. 3.52).

Найнижчі рівні інсуліну було отримано в групі контролю, показник склав $6,7 \pm 2,8$ мМО/мл. Майже в 5 разів вищі рівні було визначено у жінок 1 групи ($30,6 \pm 7,2$ мМО/мл, $p < 0,001$); в 3,5 рази переважав відповідний показник у жінок з моноперебігом ОА ($22,2 \pm 5,3$ мМО/мл, $p < 0,001$). Найвищі рівні гормону було отримано у жінок 3 групи з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА% $34,3 \pm 13,1$ мМО/мл ($p < 0,001$). Варто зазначити, що при міжгруповому порівнянні рівні зазначеного гормону достовірно різнилися, окрім середніх значень 1 та 3 груп ($p = 0,431$) (табл. 3.52).

Рівні естрадіолу в усіх групах дослідження були співставні та достовірно не різнилися між собою (табл. 3.52).

Висновки до розділу 3:

1. Достовірно констатовано ($p < 0,001$) порушення обміну вуглеводів та ліпідів у пацієток в пре- та постменопаузі на тлі гіпервісфатінемії при ОА та ЦД-2, особливо при їх коморбідному поєднанні порівнюючи з контрольною групою відносно здорових жінок того ж віку. У обстежених жінок, хворих на ізольований ЦД-2, ОА та ЦД-2 у поєднанні з ОА отримано дані про найвищий рівень вісфатину в групі коморбідної патології ЦД-2 та ОА.
2. Констатована наявність метаболічних порушень в організмі жінки в пре- та постменопаузі під впливом ОА та ЦД-2 за вірогідним ($p < 0,001$) збільшенням рівнів гомоцистеїну при наявності ОА, ЦД-2 і при коморбідному їх поєднанні порівняно з рівнями відносно здорових жінок групи контролю в пре- та постменопаузі. Найвищий рівень гомоцистеїну ($p < 0,001$) було зафіксовано в групі коморбідної патології у жінок із ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі.
3. Виявлено переважання менопаузального індексу у жінок із ізольованими ОА і ЦД-2 та при їх коморбідному поєднанні на відміну від жінок контрольної групи. Було встановлено, що тривалість менопаузи значно переважає у жінок із ЦД-2 та особливо у хворих із коморбідним його перебігом із ОА порівняно із хворими з ОА та особами групи контролю.
4. Було відзначено переважання рівнів ожиріння та ІМТ при коморбідності ОА та ЦД-2 та при моноперебігу ЦД-2 на відміну від жінок із моноперебігом ОА та групи контролю.
5. Також, відзначені кількісні переважання показників ОТ та ОС серед жінок із ЦД-2 та із коморбідним перебігом ОА й ЦД-2 й моноперебігу ОА порівняно з контрольною групою. Встановлені більші показники

САТ й ДАТ у осіб із ОА, ЦД-2 та із їх коморбідним поєднанням порівняно із групою контролю.

Результати власних досліджень цього розділу було наведено в наступних публікаціях:

1. Черпіта В.О. Визначення клінічних та метаболічних особливостей у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі на тлі порушень метаболізму вісфатіну. Українській ревматологічний журнал. 2021; 4 (86): 27-31.
2. Черпіта В.О. Визначення клінічних та метаболічних особливостей у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі на тлі порушень метаболізму вісфатіну. Українській терапевтичний журнал. 2021; 4: 45-50.
3. Cherpita V. Influence of hypervisfatinemia on the expression of metabolic disorders in women in pre-menopause, patients with type 2 diabetes mellitus. Збірник тез за матеріалами конференції «International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC - 2021». 2021; с.81-82.
4. Черпіта В.О. Гіпергомоцистеїнемія як обтяжливий фактор активності остеоартрозу у жінок в постменопаузі з цукровим діабетом 2 типу. Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали VII Міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції Харків, 22-23.04.2021. с.141-142.
5. Черпіта В.О. Клінічна значимість вісфатіну у жінок в пре- та постменопаузі із цукровим діабетом 2-го типу в поєднанні з остеоартрозом. Всеукраїнській НПК «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань» у рамках реалізації науково - освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» ДУ «Інститут проблем ендокринної

патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України» (Харків, 4.02.2022) – усна доповідь.

РОЗДІЛ 4
ВИЗНАЧЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ
ДОСЛІДЖУВАНИМИ МАРКЕРАМИ ТА КЛІНІКО-АМНЕСТИЧНИМИ,
БІОХІМІЧНИМИ ТА РЕНТГЕНОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ
ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК В ПЕРИ- ТА ПОСТМЕНОПАУЗІ, ХВОРИХ НА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ОА ТА ПРИ ПОЄДНАННОМУ ПЕРЕБІГУ
ЦИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

В даному розділі надано характеристику кореляційних зв'язків між досліджуваними маркерами (вісфатін та гомоцистеїн) та показниками обстежених жінок, зокрема епідеміологічними, анамнестичними, фізикальними, біохімічними та рентгенологічними даними.

Створено матриці кореляцій відповідних показників.

4.1 Кореляційні зв'язки показників ліпідного обміну та маркерів, які вивчали (вісфатін та гомоцистеїн).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета програм обробки статистичних даних версії 21 «IBM SPSS Statistics 21» (Statistical Product and Service Solutions – SPSS). Взаємозв'язок між отриманими характеристиками було визначено за допомогою коефіцієнту рангової кореляції Rho Спірмена (Spearman rank correlation R). Якщо Rho знаходився у межах від 0 до -1,0 кореляцію вважали зворотною; якщо від 0 до 1,0 – прямою. Rho коефіцієнти від 0 до 0,3 (від 0 до -0,3) констатували наявність слабкого зв'язку між досліджуваними ознаками; від 0,4 до 0,7 (від -0,4 до -0,7) – помірної сили та від 0,7 до 1,0 (від -0,7 до -1,0) – високої сили. Результат представляли у вигляді значення Rho коефіцієнту та відповідного рівня достовірності p.

За отриманими результатами показників ліпідного обміну у жінок при

ЦД-2 та ОА були визначені значні рівні взаємозалежностей усіх показників ліпідного обміну: ЗХ, ТГ, ЛПВЩ та ЛПНЩ, як і ЛПДНЩ й КА, які вказували на прямі кореляційні взаємозв'язки (більшістю помірної сили) з рівнями гомоцистеїну (ГЦ) та вісфатину (ВФ) в крові обстежених (більш визначні при коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА) – табл. 4.10-4.13.

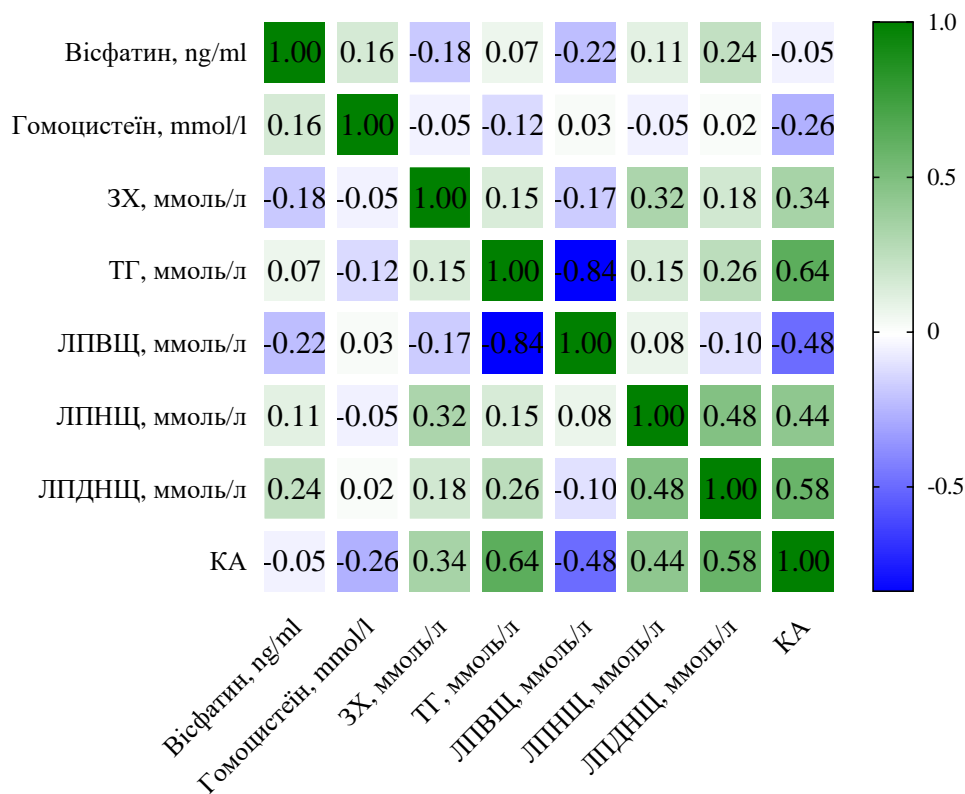


Рисунок 4.10. Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками ліпідного обміну у жінок з ЦД-2 1 групи (n = 20).

Таблиця 4.10

Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками ліпідного обміну у жінок 1 групи (n = 20):

Показники		ВФ, нг/мл	ГЦ, ммоль/л	ЗХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПДНЩ, ммоль/л	КА
ВФ, нг/мл	r	1,000	0,464	0,481	0,568	0,215	0,510	0,438	0,345
	p	—	0,049	0,044	0,007	0,036	0,045	0,031	0,050

ГЦ, ммоль/л	r	0,464	1,000	0,345	0,322	0,227	0,348	0,321	0,259
	p	0,049	—	0,050	0,051	0,010	0,040	0,030	0,027
ЗХ, ммоль/л	r	0,481	0,345	1,000	0,145	-0,169	0,325	0,178	0,342
	p	0,044	0,050	—	0,541	0,477	0,162	0,452	0,140
ТГ, ммоль/л	r	0,568	0,322	0,145	1,000	-0,837	0,153	0,260	0,638
	p	0,007	0,051	0,541	—	0,000	0,519	0,268	0,002
ЛПВЩ, ммоль/л	r	0,215	0,227	-0,169	-0,837	1,000	0,076	-0,100	-0,483
	p	0,036	0,010	0,477	0,000	—	0,750	0,675	0,031
ЛПНЩ, ммоль/л	p	0,510	0,348	0,325	0,153	0,076	1,000	0,484	0,436
	r	0,045	0,040	0,162	0,519	0,750	—	0,031	0,054
ЛПДНЩ, ммоль/л	r	0,438	0,321	0,178	0,260	-0,100	0,484	1,000	0,585
	p	0,031	0,030	0,452	0,268	0,675	0,031	—	0,007
КА	r	0,345	0,259	0,342	0,638	-0,483	0,436	0,585	1,000
	p	0,050	0,027	0,140	0,002	0,031	0,054	0,007	—

Так, для жінок із моноперебігом ЦД-2 було визначено наявність вірогідних прямих середньої сили взаємозв'язків рівнів вісфатину крові та гомоцистеїну ($r = 0,464$; $p = 0,049$), ЗХ ($r = 0,481$; $p = 0,044$), ТГ ($r = 0,568$; $p = 0,007$), ЛПНЩ ($r = 0,510$; $p = 0,045$), ЛПДНЩ ($r = 0,438$; $p = 0,031$) і КА ($r = 0,345$; $p = 0,050$) – табл. 4.10. При цьому, із рівнями ЛПВЩ було зафіксовано наявність прямого вірогідного слабкого взаємозв'язку ($r = 0,215$; $p = 0,036$). Слід вказати, що для рівнів гомоцистеїну у жінок із ЦД-2 практично за всіма кореляційними рівнями констатувалися наявні середньої сили та дещо менше вірогідні взаємозалежності. Так, рівні гомоцистеїну були взаємопов'язані зі ЗХ ($r = 0,345$; $p = 0,050$), ТГ ($r = 0,322$; $p = 0,051$), ЛПВЩ ($r = 0,227$; $p = 0,010$), ЛПНЩ ($r = 0,348$; $p = 0,040$), ЛПДНЩ ($r = 0,321$; $p = 0,030$) і КА ($r = 0,259$; $p = 0,027$) – табл. 4.10.

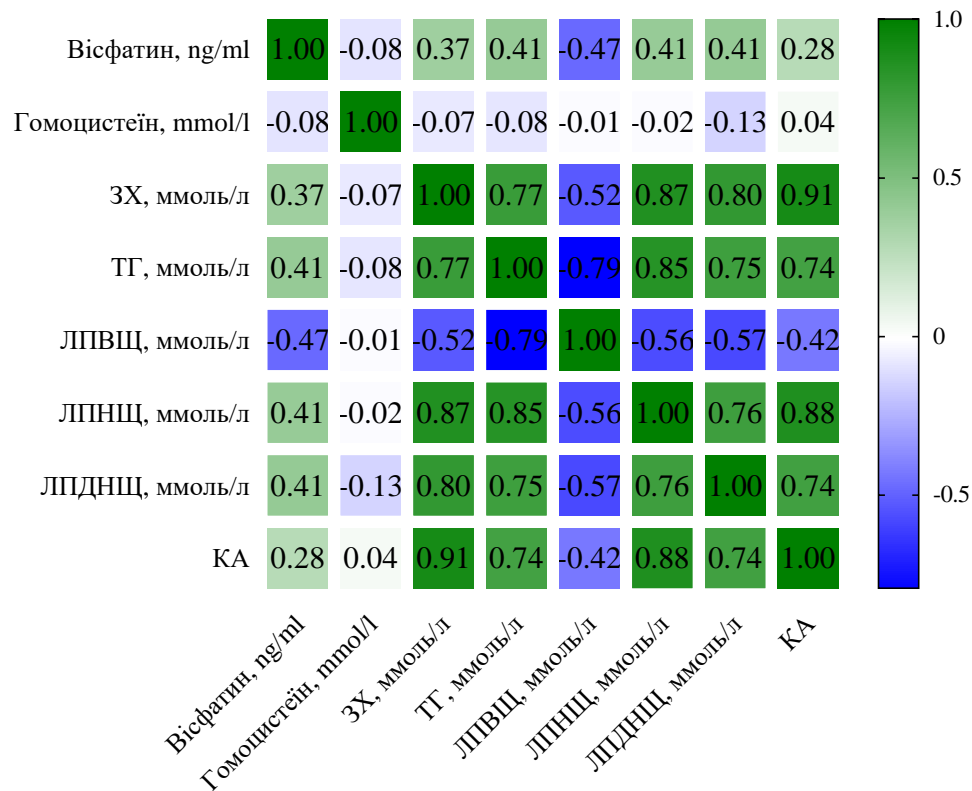


Рисунок 4.11. Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками ліпідного обміну у жінок 2 групи (n = 22).

Таблиця 4.11

Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками ліпідного обміну у жінок 2 групи (n = 22):

Показники		Вісфатин, нг/мл	Гомоцистеїн, ммоль/л	ЗХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПДНЩ, ммоль/л	КА
Вісфатин, нг/мл	<i>r</i>	1,000	-0,084	0,374	0,410	0,468	0,405	0,415	0,280
	<i>p</i>	—	0,716	0,045	0,045	0,032	0,048	0,042	0,219
Гомоцистеїн, ммоль/л	<i>r</i>	-0,084	1,000	-0,069	-0,081	0,015	0,015	0,134	0,036
	<i>p</i>	0,716	—	0,759	0,721	0,948	0,946	0,551	0,875
ЗХ, ммоль/л	<i>r</i>	0,374	-0,069	1,000	0,773	0,518	0,867	0,804	0,913
	<i>p</i>	0,095	0,759	—	0,000	0,013	0,005	0,005	0,005

ТГ, ммоль/л	<i>r</i>	0,410	-0,081	0,773	1,000	-	0,850	0,753	0,736
	<i>p</i>	0,065	0,721	0,000	—	0,005	0,005	0,005	0,005
ЛПВЩ, ммоль/л	<i>r</i>	-0,468	-0,015	-0,518	-0,794	1,000	-	-	-
	<i>p</i>	0,032	0,948	0,013	0,000	—	0,007	0,006	0,050
ЛПНЩ, ммоль/л	<i>r</i>	0,405	-0,015	0,867	0,850	-0,559	1,000	0,757	0,878
	<i>p</i>	0,068	0,946	0,000	0,000	0,007	—	0,005	0,005
ЛПДНЩ, ммоль/л	<i>r</i>	0,415	-0,134	0,804	0,753	-0,567	0,757	1,000	0,743
	<i>p</i>	0,062	0,551	0,000	0,000	0,006	0,000	—	0,005
КА	<i>r</i>	0,280	0,036	0,913	0,736	-0,422	0,878	0,743	1,000
	<i>p</i>	0,219	0,875	0,000	0,000	0,050	0,000	0,000	—

Було встановлено, що при моноперібігу ОА вісфатін на нижній межі середньої сили взаємозалежностей корелював із рівнями ЗХ ($r = 0,374$; $p = 0,045$), ТГ та ЛПВЩ (відповідно $r = 0,410$; $p = 0,045$ і $r = 0,468$; $p = 0,032$) та рівнями ЛПНЩ та ЛПДНЩ (відповідно $r = 0,405$; $p = 0,048$; та $r = 0,415$; $p = 0,042$) – табл. 4.11.

Слід зауважити, що рівні гомоцистеїну відзначили в переважній більшості прями слабішої сили кореляції з показниками ліпідного обміну при моноперібігу ОА, але достовірність отриманих результатів не була статистично значущою ($p > 0,05$) - табл. 4.11.

Таблиця 4.12

Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками ліпідного обміну у жінок 3 групи (n = 64):

Показники		ВФ, нг/мл	ГЦ, ммоль/л	ЗХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПДНЩ, ммоль/л	КА
ВФ,	<i>r</i>	1,000	0,468	0,560	0,577	0,327	0,573	0,569	0,403

нг/мл	p	—	0,012	0,013	0,028	0,029	0,054	0,045	0,042
ГЦ, ммоль/л	r	0,468	1,000	0,465	0,402	0,306	0,390	0,406	0,306
	p	0,012	—	0,016	0,015	0,012	0,048	0,012	0,041
ЗХ, ммоль/л	r	0,560	0,465	1,000	0,359	-0,351	0,401	0,323	0,438
	p	0,013	0,016	—	0,004	0,005	0,001	0,010	0,000
ТГ, ммоль/л	r	0,577	0,402	0,359	1,000	-0,715	0,247	0,472	0,471
	p	0,028	0,015	0,004	—	0,000	0,053	0,000	0,000
ЛПВЩ, ммоль/л	r	0,327	0,306	-0,351	-0,715	1,000	-0,274	-0,388	-0,592
	p	0,029	0,012	0,005	0,000	—	0,031	0,002	0,000
ЛПНЩ, ммоль/л	r	0,573	0,390	0,401	0,247	-0,274	1,000	0,679	0,699
	p	0,054	0,048	0,001	0,053	0,031	—	0,000	0,000
ЛПДНЩ, ммоль/л	r	0,569	0,406	0,323	0,472	-0,388	0,679	1,000	0,668
	p	0,045	0,012	0,010	0,000	0,002	0,000	—	0,000
КА	r	0,403	0,306	0,438	0,471	-0,592	0,699	0,668	1,000
	p	0,042	0,041	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	—

Зазначено, при коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА фіксувалися дещо більші вірогідні рівні кореляційних взаємозалежностей із показниками ліпідного обміну – табл. 4.12. Так, вісфатін достовірно прямо із середньою силою корелював із рівнями гомоцистеїну ($r = 0,468$; $p = 0,012$), ЗХ ($r = 0,560$; $p = 0,013$), ТГ ($r = 0,577$; $p = 0,028$), ЛПВЩ ($r = 0,327$; $p = 0,029$), ЛПНЩ ($r = 0,573$; $p = 0,054$) і ЛПДНЩ ($r = 0,569$; $p = 0,045$) й КА ($r = 0,403$; $p = 0,042$) – табл. 4.12.

При цьому, рівні гомоцистеїну крові визначили дещо менші вірогідні середньої сили кореляційні рівні взаємозалежностей із показниками ліпідного обміну жінок із ЦД-2 та ОА. Так, гомоцистеїн вірогідно прямо із середньою силою корелював із рівнями ЗХ ($r = 0,465$; $p = 0,016$), ТГ ($r = 0,402$; $p = 0,015$), ЛПВЩ ($r = 0,306$; $p = 0,012$), ЛПНЩ ($r = 0,390$; $p = 0,048$), ЛПДНЩ ($r = 0,406$; $p = 0,012$) і КА ($r = 0,306$; $p = 0,041$) – табл. 4.12.

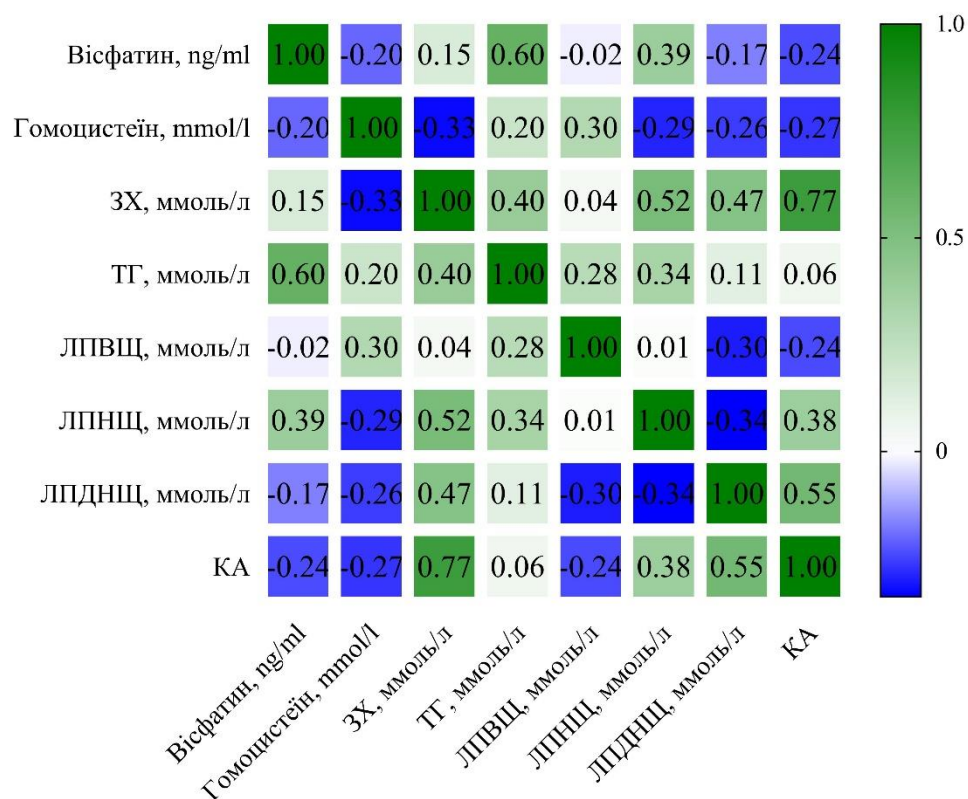


Рисунок 4.12. Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками ліпідного обміну у жінок контрольної групи (n = 16).

Таблиця 4.13

Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками ліпідного обміну у жінок контрольної групи (n = 16):

Показники		Вісфатин, нг/мл	Гомоцистеїн, ммоль/л	ЗХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПДНЩ, ммоль/л	КА
Вісфатин, нг/мл	<i>r</i>	1,000	- 0,203	0,147	0,604	- 0,022	0,387	- 0,169	- 0,241
	<i>p</i>	—	0,451	0,586	0,013	0,935	0,138	0,531	0,369
Гомоцистеїн, ммоль/л	<i>r</i>	- 0,203	1,000	-0,328	0,200	0,296	- 0,293	- 0,259	- 0,270
	<i>p</i>	0,451	—	0,215	0,457	0,266	0,271	0,333	0,313

ЗХ, ммоль/л	<i>r</i>	0,147	- 0,328	1,000	0,398	0,042	0,521	0,471	0,766
	<i>p</i>	0,586	0,215	—	0,127	0,877	0,039	0,066	0,001
ТГ, ммоль/л	<i>r</i>	0,604	0,200	0,398	1,000	0,275	0,337	0,110	0,059
	<i>p</i>	0,013	0,457	0,127	—	0,302	0,201	0,684	0,827
ЛПВЩ, ммоль/л	<i>r</i>	- 0,022	0,296	0,042	0,275	1,000	0,013	- 0,303	- 0,242
	<i>p</i>	0,935	0,266	0,877	0,302	—	0,961	0,254	0,366
ЛПНЩ, ммоль/л	<i>r</i>	0,387	- 0,293	0,521	0,337	0,013	1,000	- 0,340	0,383
	<i>p</i>	0,138	0,271	0,039	0,201	0,961	—	0,198	0,144
ЛПДНЩ, ммоль/л	<i>r</i>	- 0,169	- 0,259	0,471	0,110	- 0,303	- 0,340	1,000	0,545
	<i>p</i>	0,531	0,333	0,066	0,684	0,254	0,198	—	0,029
КА	<i>r</i>	- 0,241	- 0,270	0,766	0,059	- 0,242	0,383	0,545	1,000
	<i>p</i>	0,369	0,313	0,001	0,827	0,366	0,144	0,029	—

Для відносно здорових жінок контрольної групи було визначено наявність вірогідних прямих середньої сили взаємозв'язків лише рівнів вісфатину крові та ТГ ($r = 0,604$; $p = 0,013$) – табл. 4.13. Слід вказати, що для рівнів гомоцистеїну у жінок групи контролю не було достовірно зафіксовано кореляційних взаємозв'язків – табл. 4.13.

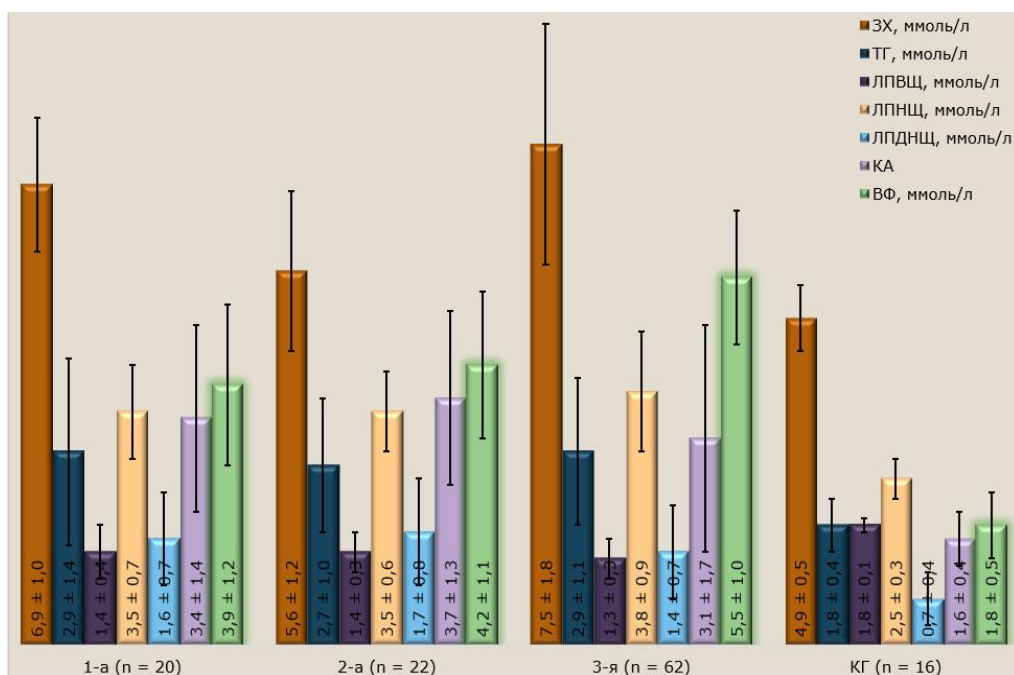


Рисунок 4.13. Оцінка показників ліпідного обміну на тлі порушення обміну вісфатину у досліджуваних групах.

4.2 Кореляційні зв'язки показників глюкозо-інсулінового обміну та маркерів, які вивчали (вісфатін та гомоцистеїн).

В проведеному дослідженні зафіксовані тенденції щодо наявності прямих (в переважній більшості середніх) вірогідних взаємозалежностей для рівнів вісфатину, гомоцистеїну та показників глюкозо-інсулінового обміну (індексу НОМА (індексу інсулінорезистентності), рівнів інсуліну та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та показників глюкози), найбільш виражених при коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА.

Таблиця 4.20

Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками глюкозо-інсулінового обміну у жінок 1 групи з ЦД-2 (n = 20):

Показники	Індекс НОМА	Інсулін, МОд/мл	HbA _{1c} , %	Глюкоза 6.00, ммоль/л	Глюкоза 12.00, ммоль/л	Глюкоза 21.00, ммоль/л
-----------	-------------	-----------------	-----------------------	-----------------------	------------------------	------------------------

ВФ, нг/мл	r	0,219	0,379	0,147	0,291	0,323	0,279
	p	0,018	0,049	0,045	0,019	0,057	0,051
ГЦ, ммоль/л	r	0,280	0,296	0,288	0,254	0,291	0,202
	p	0,046	0,005	0,012	0,051	0,037	0,039
Індекс НОМА	r	1,000	0,786	0,262	0,560	0,007	0,139
	p	—	0,000	0,265	0,010	0,977	0,560
Інсулін, мОд/мл	r	0,786	1,000	0,165	0,002	0,028	0,158
	p	0,000	—	0,488	0,995	0,907	0,505
НbA_{1c}, %	r	0,262	0,165	1,000	0,222	0,310	-0,357
	p	0,265	0,488	—	0,346	0,184	0,122
Глюкоза 6.00, ммоль/л	r	0,560	0,002	0,222	1,000	0,041	0,120
	p	0,010	0,995	0,346	—	0,865	0,614
Глюкоза 12.00, ммоль/л	r	0,007	0,028	0,310	0,041	1,000	0,004
	p	0,977	0,907	0,184	0,865	—	0,987
Глюкоза 21.00, ммоль/л	r	0,139	0,158	-0,357	0,120	0,004	1,000
	p	0,560	0,505	0,122	0,614	0,987	—

Було встановлено, що при моноперебігу ЦД-2 вісфатін вірогідно прямо слабо та на нижній межі середньої сили взаємозалежностей корелював із індексом НОМА ($r = 0,219$; $p = 0,018$), рівнями інсуліну та НbA_{1c} (відповідно $r = 0,379$; $p = 0,049$ і $r = 0,147$; $p = 0,045$) та показниками глюкози в 6.00, 12.00 та 21.00 год. (відповідно $r = 0,291$; $p = 0,019$; $r = 0,323$; $p = 0,057$ і $r = 0,279$; $p = 0,051$) – табл. 4.20.

Слід зауважити, що рівні гомоцистеїну відзначили в переважній більшості прями слабкої сили кореляції з показниками глюкозо-інсулінового обміну при моноперебігу ЦД-2: із індексом НОМА ($r = 0,280$; $p = 0,046$), рівнями інсуліну та НbA_{1c} (відповідно $r = 0,296$; $p = 0,005$ і $r = 0,288$; $p = 0,012$) та рівнями глюкози в 6.00, 12.00 та 21.00 год. (відповідно $r = 0,254$; $p = 0,051$; $r = 0,291$; $p = 0,037$ і $r = 0,202$; $p = 0,039$) – табл. 4.20.

Таблиця 4.21

Кореляційні зв'язки вісфатіну та гомоцистеїну з показниками глюкозо-інсулінового обміну у жінок 2 групи (n = 22):

Показники		Індекс НОМА	Інсулін, мОд/мл	HbA _{1c} , %	Глюкоза 6.00, ммоль/л
Вісфатін, нг/мл	<i>r</i>	0,303	0,307	0,163	0,201
	<i>p</i>	0,032	0,025	0,494	0,396
Гомоцистеїн , ммоль/л	<i>r</i>	0,043	0,093	0,021	-0,390
	<i>p</i>	0,848	0,680	0,929	0,003
Індекс НОМА	<i>r</i>	1,000	0,901	0,130	0,022
	<i>p</i>	—	0,000	0,575	0,926
Інсулін, мОд/мл	<i>r</i>	0,901	1,000	0,001	-0,289
	<i>p</i>	0,000	—	0,996	0,204
HbA _{1c} , %	<i>r</i>	0,130	0,001	1,000	0,468
	<i>p</i>	0,575	0,996	—	0,037
Глюкоза 6.00, ммоль/л	<i>r</i>	0,022	-0,289	0,468	1,000
	<i>p</i>	0,926	0,204	0,037	—

Для жінок 2ї групи з моноперевігом ОА було встановлено, що вісфатін вірогідно прямо слабо та на нижній межі середньої сили взаємозалежностей корелював із індексом НОМА ($r = 0,303$; $p = 0,032$) та рівнем інсуліну ($r = 0,307$; $p = 0,025$) – табл. 4.21.

Слід зауважити, що рівні гомоцистеїну відзначили лише зворотні слабкої сили кореляції з рівнем глюкози в 6.00 ($r = -0,390$; $p = 0,003$; $r = 0,291$) – табл. 4.21. Інших статистично значущих кореляцій із рівнями гомоцистеїну та вісфатіну не було знайдено для жінок з ізольованою патологією ОА.

Таблиця 4.22

Кореляційні зв'язки вісфатіну та гомоцистеїну з показниками глюкозо-інсулінового обміну у жінок 3 групи (n = 62):

Показники		Індекс НОМА	Інсулін, мОд/мл	HbA _{1c} , %	Глюкоза 6.00, ммоль/л	Глюкоза 12.00, ммоль/л	Глюкоза 21.00, ммоль/л
ВФ,	<i>r</i>	0,300	0,395	0,215	0,374	0,420	0,343

нг/мл	p	0,040	0,046	0,009	0,056	0,037	0,042
ГЦ, ммоль/л	r	0,290	0,362	0,331	0,364	0,335	0,243
	p	0,022	0,027	0,058	0,021	0,057	0,053
Індекс НОМА	r	1,000	0,846	0,338	0,388	0,244	0,122
	p	—	0,000	0,007	0,002	0,056	0,344
Інсулін, мОд/мл	r	0,846	1,000	0,190	0,081	0,016	0,027
	p	0,000	—	0,139	0,533	0,900	0,836
НbA_{1c}, %	r	0,338	0,190	1,000	0,802	0,740	0,614
	p	0,007	0,139	—	0,000	0,000	0,000
Глюкоза 6.00, ммоль/л	r	0,388	0,081	0,802	1,000	0,856	0,648
	p	0,002	0,533	0,000	—	0,000	0,000
Глюкоза 12.00, ммоль/л	r	0,244	0,016	0,740	0,856	1,000	0,728
	p	0,056	0,900	0,000	0,000	—	0,000
Глюкоза 21.00, ммоль/л	r	0,122	0,027	0,614	0,648	0,728	1,000
	p	0,344	0,836	0,000	0,000	0,000	—

При коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА були відзначені виражено більші (переважно середньої сили) вірогідні прямі кореляційні взаємозв'язки вісфатину та гомоцистеїну із показниками ліпідного обміну обстежених. Так, вісфатин констатував прямі переважно середньої сили кореляційні взаємозв'язки із індексом НОМА ($r = 0,300$; $p = 0,040$), рівнями інсуліну та глікозильованого гемоглобіну (відповідно $r = 0,395$; $p = 0,046$ і $r = 0,215$; $p = 0,009$) та рівнями глюкози в 6.00, 12.00 та 21.00 год. (відповідно $r = 0,374$; $p = 0,056$; $r = 0,420$; $p = 0,037$ і $r = 0,343$; $p = 0,042$) – табл. 4.22.

При цьому, рівні гомоцистеїну крові з дещо нижчими кореляційними коефіцієнтами були взаємопов'язані з показниками ліпідного обміну пацієнток: із індексом НОМА ($r = 0,290$; $p = 0,022$), рівнями інсуліну та глікозильованого гемоглобіну (відповідно $r = 0,362$; $p = 0,027$ і $r = 0,331$; $p = 0,058$) та рівнями глюкози в 6.00, 12.00 та 21.00 год. (відповідно $r = 0,364$; $p = 0,021$; $r = 0,335$; $p = 0,057$ і $r = 0,243$; $p = 0,053$) – табл. 4.22.

Таблиця 4.23

Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками глюкозо-інсулінового обміну у жінок контрольної групи (n = 16):

Показники		Індекс НОМА	Інсулін, мОд/мл	Глюкоза 6.00, ммоль/л
Вісфатін, нг/мл	ρ	0,186	0,115	0,353
	r	0,491	0,672	0,180
Гомоцистеїн, ммоль/л	ρ	0,247	0,256	-0,010
	r	0,356	0,338	0,970
Індекс НОМА	ρ	1,000	0,965	0,175
	r	—	0,000	0,517
Інсулін, мОд/мл	ρ	0,965	1,000	-0,032
	r	0,000	—	0,905
Глюкоза 6.00, ммоль/л	ρ	0,175	-0,032	1,000
	r	0,517	0,905	—

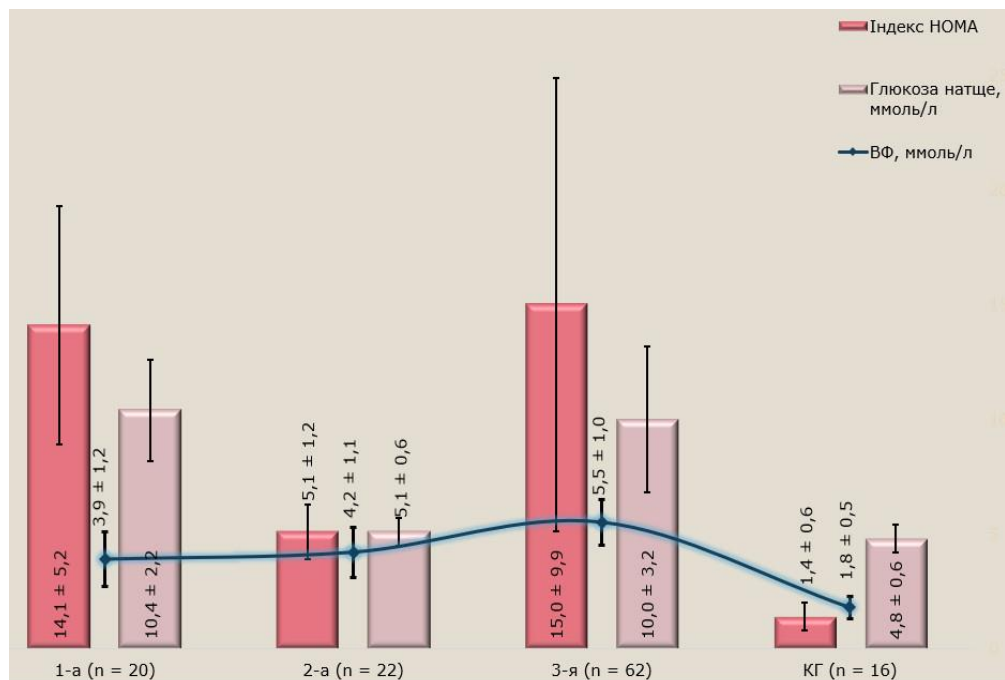


Рисунок 4.14. Оцінка показників вуглеводного обміну на тлі порушення обміну вісфатину у досліджуваних групах.

Отримані дослідженням результати цілковито підтверджуються й іншими дослідженнями, які вказують на досить тісний взаємозв'язок інсулінорезистентності й ЦД-2 [25] через вісфатін [26, 28] та гомоцистеїн [30] і розвитку ОА [48]. Інші дослідження вказують на вірогідні взаємозалежності збільшення рівнів інсуліну, гомоцистеїну та ТГ [30] і значний вплив гомоцистеїнемії на остеокласти і остеобласти (що провокує розвиток ОА) [48]. На подібність результатів наголошують і дослідження Hindy G. et al, які відзначили наявність вірогідних зворотніх кореляцій між ЛПНЩ та ризиками ОА (відношення шансів (ВШ) = 0,83; 95,0 % ДІ 0,73–0,95 [49] та висновки Tsiklauri L. et al. [50] і Çikim G. із Veranyurt Ü. [51], які вказали на наявність прямих вірогідних взаємозалежностей між збільшеними рівнями вісфатіну та гомоцистеїну при ОА (відповідно $2,25 \pm 0,36$; $p = 0,002$ та $18,04 \pm 8,44$; $p < 0,05$).

Тому отримані нами результати в проведеному дослідженні у жінок постменопаузального віку відкриває нові шляхи діагностики раннього ОА за наявності ЦД-2.

4.3 Кореляційні зв'язки показників ОА та маркерів, які вивчали (вісфатін та гомоцистеїн), а також взаємозв'язок фізикально-амнестичних показників жінок та досліджених маркерів.

Серед факторів, високоасоційованих зі зміною за шкалою ВАШ в спокою, було визначено наявність ЦД-2, тривалість менопаузи та артрозу. Так, у жінок з ЦД-2 середня довжина за шкалою ВАШ була більша на $9,708$ [95,0 % ДІ $3,867$ – $15,549$] мм, $p = 0,001$. Збільшення тривалості менопаузи на 1 рік достовірно ($p = 0,017$) асоційовано зі збільшенням довжини за шкалою ВАШ в спокою на $0,871$ [95,0 % ДІ $0,162$ – $1,580$] мм. Збільшення тривалості артрозу на 1 рік також визначило достовірне ($p = 0,048$) збільшення довжини на $0,675$ [95,0 % ДІ $0,005$ – $1,346$] мм (табл. 4.30).

Таблиця 4.30

Множинний лінійний регресійний аналіз фізикально-анамнестичних показників з їх впливом на бал за шкалою ВАШ в спокою (метод покрокового включення)

Показники	Бета	95,0 % ДІ для Бета		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Константа	30,546	21,985	39,107	< 0,001
Наявність ЦД-2	9,708	3,867	15,549	0,001
Тривалість менопаузи, років	0,871	0,162	1,580	0,017
Тривалість артрозу, років	0,675	0,005	1,346	0,048

Серед досліджених біохімічних показників (вісфатін, гомоцистеїн, інсулін та естрадіол) достовірну ($p < 0,001$) асоціацію отримано між рівнями гомоцистеїну. Так, збільшення рівню гомоцистеїну на 1 ммоль/л достовірно ($p < 0,001$) асоціювалося зі збільшенням довжини за шкалою ВАШ в спокою на 0,857 [95,0 % ДІ 0,514–1,201] мм (табл. 4.30).

Таблиця 4.31

Множинний лінійний регресійний аналіз біохімічних показників з їх впливом на бал за шкалою ВАШ в спокою (метод покрокового включення)

Показники	Бета	95,0 % ДІ для Бета		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Константа	33,798	26,233	41,363	< 0,001
Гомоцистеїн, ммоль/л	0,857	0,514	1,201	< 0,001

Таблиця 4.32

Множинний лінійний регресійний аналіз лабораторних показників з їх впливом на бал за шкалою ВАШ в спокою (метод покрокового включення)

Показники	Бета	95,0 % ДІ для Бета		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Константа	53,895	38,309	69,481	< 0,001
Фосфор, ммоль/л	-14,441	-25,044	-3,893	0,008
ЗХ, ммоль/л	1,793	0,284	3,302	0,020

Як можна бачити з табл. 4.32, збільшення рівню фосфору у жінок з ОА на 1 ммоль/л достовірно ($p = 0,008$) асоційовано зі зменшенням довжини за шкалою ВАШ_{спокою} на -14,441 [95,0 % ДІ -25,044–-3,893] мм. При цьому, рівні загального холестерину достовірно ($p = 0,020$) асоціювалися зі збільшення довжини за шкалою ВАШ_{спокою}: 1,793 [95,0 % ДІ 0,284–3,302] мм.

Таблиця 4.33

Множинний лінійний регресійний аналіз рентгенологічних показників з їх впливом на бал за шкалою ВАШ в спокою (метод покрокового включення)*

Показники	Бета	95,0 % ДІ для Бета		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Константа	42,337	39,348	45,326	< 0,001
Множинні остеофіти	10,318	5,348	15,287	< 0,001
Наявний субхондральний склероз	20,845	11,878	29,812	< 0,001
Помірне звуження суглобової щілини	6,786	1,705	11,866	0,009

Примітка: * — з аналізу було виключено змінну рентгенологічного ступеню ОА.

Серед достовірних предикторів зміни довжини за шкалою ВАШ виявилися наступні: множинні остеофіти, наявний субхондральний склероз та помірне звуження суглобової щілини (табл. 4.33). Найбільшу асоціацію отримано відносно наявності субхондрального склерозу: збільшення довжини за ВАШ на 20,845 [95,0 % ДІ 5,348–15,287] мм, $p < 0,001$. Майже на однаковому рівні прямо асоціювалися зі збільшенням довжини за ВАШ в спокою множинні остеофіти (10,318 [95,0 % ДІ 5,348–15,287] мм, $p < 0,001$) та помірне звуження суглобової щілини (6,786 [95,0 % ДІ 1,705–11,866] мм, $p = 0,009$).

Таблиця 4.34

Множинний лінійний регресійний аналіз досліджених показників з їх впливом на бал за шкалою ВАШ в спокою (метод покрокового включення)

Показники	Бета	95,0 % ДІ для Бета		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Константа	32,908	26,999	38,816	< 0,001
Гомоцистеїн, ммоль/л	0,512	0,229	0,794	0,001
Множинні остеофіти	9,315	4,646	13,984	< 0,001
Наявний субхондральний склероз	17,384	8,804	25,964	< 0,001
Помірне звуження суглобової щілини	5,551	0,764	10,339	0,024

Під час аналізу усіх вищезазначених предикторів (табл. 4.34) асоціацію зберегли наступні: рівень гомоцистеїну, ммоль/л (0,512 [95,0 % ДІ 0,229–0,794] мм, $p = 0,001$), наявність множинних остеофітів (9,315 [95,0 % ДІ 4,646–13,984] мм, $p < 0,001$), помірного звуження суглобової щілини (5,551 [95,0 % ДІ 0,764–10,339] мм, $p = 0,024$) та субхондрального склерозу (17,384 [95,0 % ДІ 8,804–25,964] мм, $p < 0,001$).

Виходячи з перелічених незалежних предикторів можна сформулювати рівняння прогнозування показнику ВАШ в спокою:

$$(3.1) \quad Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n, \text{ де}$$

β_0 — константа моделі (значення моделі без предикторів);

β_{1-n} — коефіцієнти регресії для відповідних предикторів;

x_{1-n} — значення відповідних незалежних предикторів;

Y — значення залежної змінної.

Таким чином після підстановки усіх предикторів та отриманих коефіцієнтів (табл. 4.34) в рівняння (3.1), модель прогнозування довжини за шкалою ВАШ в стані спокою (3.2) буде мати наступний вигляд:

$$(3.2) \quad \begin{aligned} \text{ВАШ}_{\text{спокою}} = & 32,908 + [0,512 \times \text{Гомоцистеїн, ммоль/л}] \\ & + [9,315 \times \text{множинні остеофіти}] \\ & + [17,384 \times \text{наявний субхондральний склероз}] \\ & + [5,551 \times \text{помірне звуження суглобової щілини}] \end{aligned}$$

Таблиця 4.35

Множинний лінійний регресійний аналіз фізикально-анамнестичних показників з їх впливом на бал за шкалою ВАШ за навантаження (метод покрокового включення):

Показники	Бета	95,0 % ДІ для Бета		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Константа	25,114	-1,824	52,070	0,067
Вік, років	0,847	0,370	1,325	0,001
Наявність ДН	-6,404	-11,979	-0,830	0,025
Наявність ДМ	5,799	-0,256	11,853	0,060
Тривалість артрозу, років	0,647	0,135	1,159	0,014

Так, збільшення віку жінок з ОА на 1 рік достовірно асоціювалося зі збільшенням довжини за шкалою ВАШ_{навантаження} на 0,847 [95,0 % ДІ 0,370–

1,325], $p = 0,001$. В той же час наявність ДН достовірно асоціювалася зі зменшенням довжини за ВАШ_{навантаження}: -6,404 [95,0 % ДІ -11,979–0,830], $p = 0,025$. Це може бути пов'язано з тим, що периферична діабетична нейропатія може суттєво знижувати больові відчуття, що покращує больовий синдром пацієток з ОА. В той же час, наявність ДМ асоціювалася зі збільшенням довжини за ВАШ_{навантаження} в середньому на 5,799 [95,0 % ДІ -0,256–11,853], $p = 0,060$. Збільшення тривалості артрозу на 1 рік достовірно асоціювалося зі збільшенням довжини за ВАШ_{навантаження} в середньому на 0,647 [95,0 % ДІ 0,135–1,159], $p = 0,014$ (табл. 4.35).

Таблиця 4.36

Множинний лінійний регресійний аналіз біохімічних показників з їх впливом на бал за шкалою ВАШ за напруження (метод покрокового включення)

Показники	Бета	95,0 % ДІ для Бета		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Константа	82,935	72,944	92,926	< 0,001
Вісфатін, нг/мл	-1,986	-3,791	-0,001	0,050
Гомоцистеїн, ммоль/л	0,422	0,109	0,735	0,009

Так, досліджені біомаркери визначили достовірну асоціацію з довжиною за шкалою ВАШ_{навантаження}. Збільшення рівню вісфатину на 1 нг/мл достовірно асоціювалося зі зменшенням довжини в середньому на -1,986 [95,0 % ДІ -3,791–0,001], $p = 0,050$. В той же час збільшення рівню гомоцистеїну достовірно ($p = 0,009$) асоціювалося зі збільшенням довжини за даною шкалою в середньому на 0,422 [95,0 % ДІ 0,109–0,735] (табл. 4.36).

Таблиця 4.37

Множинний лінійний регресійний аналіз лабораторних показників з їх впливом на бал за шкалою ВАШ за напруження (метод покрокового включення)

Показники	Бета	95,0 % ДІ для Бета		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Константа	83,955	74,646	93,264	< 0,001
Фосфор, ммоль/л	-8,004	-15,984	-0,025	0,049
ШЗЕ, мм/год	0,259	0,090	0,429	0,003

Збільшення рівнів фосфору на 1 ммоль/л достовірно асоціювалося зі зменшенням довжини за ВАШ_{напруження} в середньому на -8,004 [95,0 % ДІ - 15,984—0,025], $p = 0,049$. В той же час збільшення ШЗЕ на 1 мм/год прямо асоціювалося зі збільшенням ВАШ_{напруження} на 0,259 [95,0 % ДІ 0,090—0,429], $p = 0,003$ (табл. 4.37).

Таблиця 4.38

Множинний лінійний регресійний аналіз рентгенологічних показників з їх впливом на бал за шкалою ВАШ за навантаження (метод покрокового включення)*

Показники	Бета	95,0 % ДІ для Бета		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Константа	74,631	71,795	77,466	< 0,001
Помірна деформація	4,430	0,667	8,193	0,022
Помірне звуження суглобової щілини	8,454	4,579	12,330	< 0,001
Значне звуження суглобової щілини	16,239	10,676	21,803	< 0,001

Примітка: * — з аналізу було виключено змінну рентгенологічного ступеню ОА.

Незалежними рентгенологічними предикторами зміни довжини за ВАШ_{навантаження} виявилися наявність помірної деформації (4,430 [95,0 % ДІ 0,667–8,193], $p = 0,022$), помірне та значне звуження суглобової щілини (відповідно 8,454 [95,0 % ДІ 4,579–12,330, $p < 0,001$ та 16,239 [95,0 % ДІ 10,676–21,803], $p < 0,001$) (табл. 4.38).

Таблиця 4.39

Множинний лінійний регресійний аналіз досліджених показників з їх впливом на бал за шкалою ВАШ за навантаження (метод покрокового включення):

Показники	Бета	95,0 % ДІ для Бета		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Константа	40,949	16,345	65,553	0,001
Вік, років	0,579	0,159	1,000	0,008
Значне звуження суглобової щілини	13,721	8,067	19,376	< 0,001
Помірне звуження суглобової щілини	7,113	3,260	10,965	< 0,001
Помірна деформація	4,700	1,075	8,324	0,012

Після аналізу отриманих показників незалежними достовірними предикторами зміни ВАШ_{навантаження} виявилися вік пацієток (0,569 [95,0 % ДІ 0,159–1,000], $p = 0,008$), значне звуження суглобової щілини (13,721 [95,0 % ДІ 8,067–19,376], $p < 0,001$), помірне звуження суглобової щілини (7,113 [95,0 % ДІ 3,260–10,965], $p < 0,001$) та помірна деформація суглобів (4,700 [95,0 % ДІ 1,075–8,324], $p = 0,012$) (табл. 4.39).

Таким чином після підстановки усіх предикторів та отриманих коефіцієнтів (табл. 4.39) в рівняння (3.1), модель прогнозування довжини за шкалою ВАШ в стані спокою (3.3) буде мати наступний вигляд:

$$\begin{aligned}
 \text{ВАШ}_{\text{навантаження}} &= 40,949 + [0,579 \times \text{Вік, років}] \\
 (3.3) \quad &+ [13,721 \times \text{значне звуження суглобової щілини}] \\
 &+ [7,113 \times \text{помірне звуження суглобової щілини}] \\
 &+ [4,700 \times \text{помірна деформація суглоба}]
 \end{aligned}$$

Останніми роками накопичується все більше даних про часте поєднання ОА та остеопорозу, як комплементарних і прогресуючих захворювань, розвиток яких суттєво скорочує тривалість і якість життя жінки, являючи собою стан інвалідності [1-7]. За даними багатьох досліджень, зростання захворюваності на ОА тісно пов'язане з настанням менопаузи у жінок і, як наслідок, з естрогенною недостатністю [45, 81–109]. Іншим не менш важливим фактором є зміна структури кісткової тканини у цієї групи пацієток [92, 112, 121]. Тому перед нами також постало завдання вивчити наявність кореляційних зв'язків показників кальцієво-фосфорного обміну та досліджуваними маркерами в групах жінок, а також, з іншими показниками ОА.

Таблиця 4.40

Кореляційні зв'язки вісфатіну та гомоцистеїну з показниками обміну кальцію та фосфору у жінок обстежених груп:

Показники	<i>r</i>	1 група (n = 20)		2 група (n = 22)		3 група (n = 62)		КГ (n = 16)	
		Са	Р	Са	Р	Са	Р	Са	Р
Вісфатін, нг/мл		- 0,093	- 0,237	0,453	- 0,189	0,355	0,372	0,181	- 0,202

	<i>p</i>	0,698	0,314	0,039	0,413	0,030	0,032	0,502	0,454
Гомоцистеїн, ммоль/л	<i>r</i>	-	-	-	0,214	-	-	-	-
		0,209	0,123	0,083	0,214	0,201	0,469	0,029	0,153
	<i>p</i>	0,376	0,606	0,715	0,339	0,117	0,035	0,914	0,571
Са	<i>r</i>	1,000	0,540	1,000	-	1,000	0,567	1,000	0,315
					0,399				
	<i>p</i>	—	0,014	—	0,066	—	0,000	—	0,235
Р	<i>r</i>	0,540	1,000	-	1,000	0,567	1,000	0,315	1,000
	<i>p</i>	0,014	—	0,066	—	0,000	—	0,235	—

В 2-й групі жінок ізольованого перебігу ОА були відзначені середньої сили вірогідні прямі кореляційні взаємозв'язки вісфатину та Са ($r = 0,453$; $p = 0,039$). Подібні взаємозв'язки було зафіксовано і для жінок 3-ї групи коморбідної патології - вісфатин констатував прямі кореляційні взаємозв'язки із Са ($r = 0,355$; $p = 0,030$) і рівнями фосфору ($r = 0,372$; $p = 0,032$) – табл. 4.40.

При цьому, рівні гомоцистеїну крові з дещо вищими кореляційними коефіцієнтами були взаємопов'язані з фосфором ($r = 0,469$; $p = 0,035$) для жінок групи коморбідного поєднання ЦД-2 та ОА.

Таблиця 4.41

Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками ОА у жінок 2 групи (n = 22):

Показники		Тривалість артрозу, років	Ступінь рухових обмежень	Набряклість суглобу	Ступінь болю при пальпації	Ступінь деформації суглобу	ФНС	Синовіт	Рентгенологічна стадія артрозу	Наявність остеофітів	Ступінь звуження суглобової щілини	Субхондральний склероз
Вісфатин, нг/мл	<i>R</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		0,708	0,370	0,517	0,028	0,366	0,218	0,480	0,409	0,488	0,311	0,222
	<i>P</i>	0,001	0,049	0,016	0,902	0,102	0,343	0,028	0,045	0,025	0,170	0,334
Гомоцистеїн, ммоль/л	<i>R</i>	0,074	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			0,292	0,069	0,145	0,343	0,284	0,009	0,123	0,328	0,168	0,361

	<i>P</i>	0,743	0,187	0,760	0,521	0,118	0,201	0,970	0,585	0,136	0,454	0,049
Тривалість артрозу, років	<i>R</i>	1,000	0,601	0,487	0,357	0,615	0,489	0,403	0,717	0,591	0,605	0,207
	<i>P</i>	—	0,003	0,022	0,103	0,002	0,021	0,063	0,000	0,004	0,003	0,355
Ст. рухових обмежень	<i>R</i>	0,601	1,000	0,479	0,371	0,823	0,841	0,577	0,765	0,578	0,614	0,339
	<i>P</i>	0,003	—	0,024	0,089	0,000	0,000	0,005	0,000	0,005	0,002	0,122
Набряклість суглобу	<i>R</i>	0,487	0,479	1,000	0,377	0,375	0,549	0,794	0,559	0,462	0,647	0,319
	<i>P</i>	0,022	0,024	—	0,084	0,086	0,008	0,000	0,007	0,030	0,001	0,147
Ступінь болю при пальпації	<i>R</i>	0,357	0,371	0,377	1,000	0,598	0,417	0,065	0,734	0,476	0,453	0,094
	<i>P</i>	0,103	0,089	0,084	—	0,003	0,054	0,773	0,000	0,025	0,034	0,678
Ст. деформації суглобу	<i>R</i>	0,615	0,823	0,375	0,598	1,000	0,826	0,399	0,873	0,677	0,666	0,321
	<i>p</i>	0,002	0,000	0,086	0,003	—	0,000	0,066	0,000	0,001	0,001	0,146
ФНС	ρ	0,489	0,841	0,549	0,417	0,826	1,000	0,703	0,769	0,496	0,750	0,335
	<i>r</i>	0,021	0,000	0,008	0,054	0,000	—	0,000	0,000	0,019	0,000	0,127
Синовіт	ρ	0,403	0,577	0,794	0,065	0,399	0,703	1,000	0,522	0,399	0,619	0,402
	<i>r</i>	0,063	0,005	0,000	0,773	0,066	0,000	—	0,013	0,066	0,002	0,063
Rö стадія артрозу	ρ	0,717	0,765	0,559	0,734	0,873	0,769	0,522	1,000	0,753	0,818	0,380
	<i>r</i>	0,000	0,000	0,007	0,000	0,000	0,000	0,013	—	0,000	0,000	0,081
Наявність остеофітів	ρ	0,591	0,578	0,462	0,476	0,677	0,496	0,399	0,753	1,000	0,668	0,338
	<i>r</i>	0,004	0,005	0,030	0,025	0,001	0,019	0,066	0,000	—	0,001	0,124
Ст. звуження суглобової щілини	ρ	0,605	0,614	0,647	0,453	0,666	0,750	0,619	0,818	0,668	1,000	0,348
	<i>r</i>	0,003	0,002	0,001	0,034	0,001	0,000	0,002	0,000	0,001	—	0,113
Субхондральний склероз	ρ	0,207	0,339	0,319	0,094	0,321	0,335	0,402	0,380	0,338	0,348	1,000
	<i>r</i>	0,355	0,122	0,147	0,678	0,146	0,127	0,063	0,081	0,124	0,113	—

Достовірно зафіксована наявність прямих кореляційних зв'язків середньої сили між вісфатіном та ступенем рухових обмежень, наявністю набряку суглоба, синоїту та остеофітів для жінок 2ї групи (відповідно $r = 0,370$, $p = 0,049$; $r = 0,517$, $p = 0,016$; $r = 0,480$, $p = 0,028$ та $r = 0,488$, $p = 0,025$) – табл. 4.41. При цьому, відзначені прямі кореляційні зв'язки високої сили між вісфатіном та тривалістю ОА ($r = 0,708$, $p = 0,001$).

В той же час гомоцистеїн достовірно прямо з середньою силою

корелював з частотою виявлення субхондрального склерозу за даними рентгенологічного дослідження ($r = 0,361$, $p = 0,049$) – табл. 4.41.

Для жінок 3ї групи поєднання ЦД-2 та ОА були відзначено наявність вірогідних взаємозв'язків середньої сили між вісфатіном та тривалістю ОА, ступеню рухових обмежень (відповідно $r = 0,427$, $p = 0,026$ та $r = 0,393$, $p = 0,070$) – табл. 4.42.

Також, для жінок цієї групи були виявлені прямі кореляційні зв'язки переважно середньої сили гомоцистеїну та ступеню рухових обмежень ($r = 0,259$, $p = 0,042$), частотою виявлення набряку суглоба ($r = 0,340$, $p = 0,042$), синовіту ($r = 0,437$, $p = 0,001$), остеопітів ($r = 0,274$, $p = 0,031$), звуження суглобової щілини ($r = 0,492$, $p = 0,001$), субхондрального склерозу ($r = 0,257$, $p = 0,044$) – табл. 4.42.

Таблиця 4.42

Кореляційні зв'язки вісфатіну та гомоцистеїну з показниками ОА у жінок 3 групи (n = 62):

Показники		Тривалість артрозу, років	Ступінь рухових обмежень	Набряклість суглобу	Ступінь болю при пальпації	Ступінь деформації суглобу	ФНС	Синовії	Рентгенологічна стадія артрозу	Наявність остеопітів	Ступінь звуження суглобової щілини	Субхондральний склероз
Вісфатін, нг/мл	R	0,427	0,393	-	-	-	-	0,068	-	-	-	-
	P	0,026	0,070	0,811	0,548	0,489	0,742	0,602	0,496	0,689	0,928	0,969
Гомоцистеїн, ммоль/л	R	0,191	0,259	0,340	0,097	0,429	0,327	0,437	0,475	0,274	0,492	0,257
	P	0,138	0,042	0,007	0,455	0,001	0,009	0,001	0,000	0,031	0,001	0,044
Тривалість артрозу, років	R	1,000	0,353	0,045	-	0,409	0,380	0,214	0,349	0,160	0,330	0,030
	P	—	0,005	0,729	0,223	0,001	0,002	0,096	0,005	0,215	0,009	0,817
Ст. рухових обмежень	R	0,353	1,000	0,490	0,137	0,686	0,912	0,647	0,705	0,524	0,711	0,430
	P	0,005	—	0,000	0,287	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Набряклість суглобу	R	0,045	0,490	1,000	0,414	0,530	0,536	0,681	0,534	0,417	0,485	0,349
	P	0,729	0,000	—	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,006

Ступінь болю при пальпації	R	-0,157	0,137	0,414	1,000	0,261	0,197	0,137	0,339	0,269	0,245	0,033
	P	0,223	0,287	0,001	—	0,040	0,125	0,288	0,007	0,035	0,055	0,801
Ст. деформації суглобу	R	0,409	0,686	0,530	0,261	1,000	0,745	0,652	0,830	0,588	0,807	0,367
	P	0,001	0,000	0,000	0,040	—	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003
ФНС	R	0,380	0,912	0,536	0,197	0,745	1,000	0,685	0,771	0,593	0,750	0,471
	P	0,002	0,000	0,000	0,125	0,000	—	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Синовіт	R	0,214	0,647	0,681	0,137	0,652	0,685	1,000	0,637	0,490	0,681	0,463
	P	0,096	0,000	0,000	0,288	0,000	0,000	—	0,000	0,000	0,000	0,000
Rö стадія артрозу	R	0,349	0,705	0,534	0,339	0,830	0,771	0,637	1,000	0,694	0,927	0,507
	P	0,005	0,000	0,000	0,007	0,000	0,000	0,000	—	0,000	0,000	0,000
Наявність остеофітів	R	0,160	0,524	0,417	0,269	0,588	0,593	0,490	0,694	1,000	0,697	0,260
	P	0,215	0,000	0,001	0,035	0,000	0,000	0,000	0,000	—	0,000	0,041
Ст. звуження суглобової щілини	R	0,330	0,711	0,485	0,245	0,807	0,750	0,681	0,927	0,697	1,000	0,470
	P	0,009	0,000	0,000	0,055	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	—	0,000
Субхондральний склероз	R	0,030	0,430	0,349	0,033	0,367	0,471	0,463	0,507	0,260	0,470	1,000
	P	0,817	0,000	0,006	0,801	0,003	0,000	0,000	0,000	0,041	0,000	—

Таблиця 4.43

Кореляційні зв'язки вісфатину та гомоцистеїну з показниками якості життя у жінок обстежених груп:

Показники	2 група (n = 22)			3 група (n = 62)			
	Сумарний бал за WOMAC	ВАН у спокою	ВАН навантаження	Сумарний бал за WOMAC	ВАН у спокою	ВАН за навантаження	
Вісфатін, нг/мл	R	-0,254	-0,267	-0,462	-0,143	-0,050	-0,061
	P	0,234	0,242	0,035	0,719	0,699	0,637
Гомоцистеїн, ммоль/л	R	-0,179	-0,218	0,006	0,429	0,417	0,304
	P	0,418	0,329	0,978	0,001	0,001	0,016
Сумарний бал за WOMAC	R	1,000	0,282	0,519	1,000	0,003	0,260
	P	—	0,131	0,002	—	0,002	0,003
ВАН у спокою	R	0,116	1,000	0,789	0,096	1,000	0,381
	P	0,029	—	0,001	0,329	—	0,002
ВАН за навантаження	R	0,189	0,789	1,000	0,261	0,381	1,000
	P	0,002	0,002	—	0,004	0,002	—

В результаті проведеного кореляційного аналізу була виявлена наявність негативних зв'язків вісфатіна та показника $ВАНШ_{\text{навантаження}}$ ($r = -0,462$, $p = 0,035$), а також наявність прямих кореляційних взаємозалежностей середньої сили гомоцистеїну та сумарним балом за WOMAC ($r = 0,429$, $p = 0,001$), $ВАНШ_{\text{в спокою}}$ ($r = 0,417$, $p = 0,001$) та $ВАНШ_{\text{навантаження}}$ ($r = 0,304$, $p = 0,016$) – табл. 4.43.

Серед досліджених біохімічних показників (вісфатін, гомоцистеїн, інсулін та естрадіол) достовірну ($p < 0,001$) асоціацію отримано між рівнями гомоцистеїну. Так, збільшення рівню гомоцистеїну на 1 ммоль/л достовірно ($p < 0,001$) асоціювалося зі збільшенням довжини за шкалою $ВАНШ_{\text{в спокою}}$ на 0,857 [95,0 % ДІ 0,514–1,201] мм. Також, за результатами множинного лінійного регресійного аналізу було виявлено, що збільшення рівню фосфору у жінок з ОА на 1 ммоль/л достовірно ($p = 0,008$) асоційовано зі зменшенням довжини за шкалою $ВАНШ_{\text{спокою}}$ на -14,441 [95,0 % ДІ -25,044–-3,893] мм. При цьому, рівні ЗХ достовірно ($p = 0,020$) асоціювалися зі збільшення довжини за шкалою $ВАНШ_{\text{спокою}}$: 1,793 [95,0 % ДІ 0,284–3,302] мм.

В проведеному дослідженні для жінок коморбідного поєднання ЦД-2 та ОА було достовірно зафіксовано наявність прямих кореляційних залежностей середньої сили між вісфатіном та ІМТ ($r = 0,56$, $p = 0,009$) індексом ОТ/ОС ($r = 0,41$, $p = 0,068$); негативних зв'язків зі ступенем ожиріння ($r = -0,42$, $p = 0,052$) та тривалістю менопаузи ($r = -0,48$, $p = 0,028$).

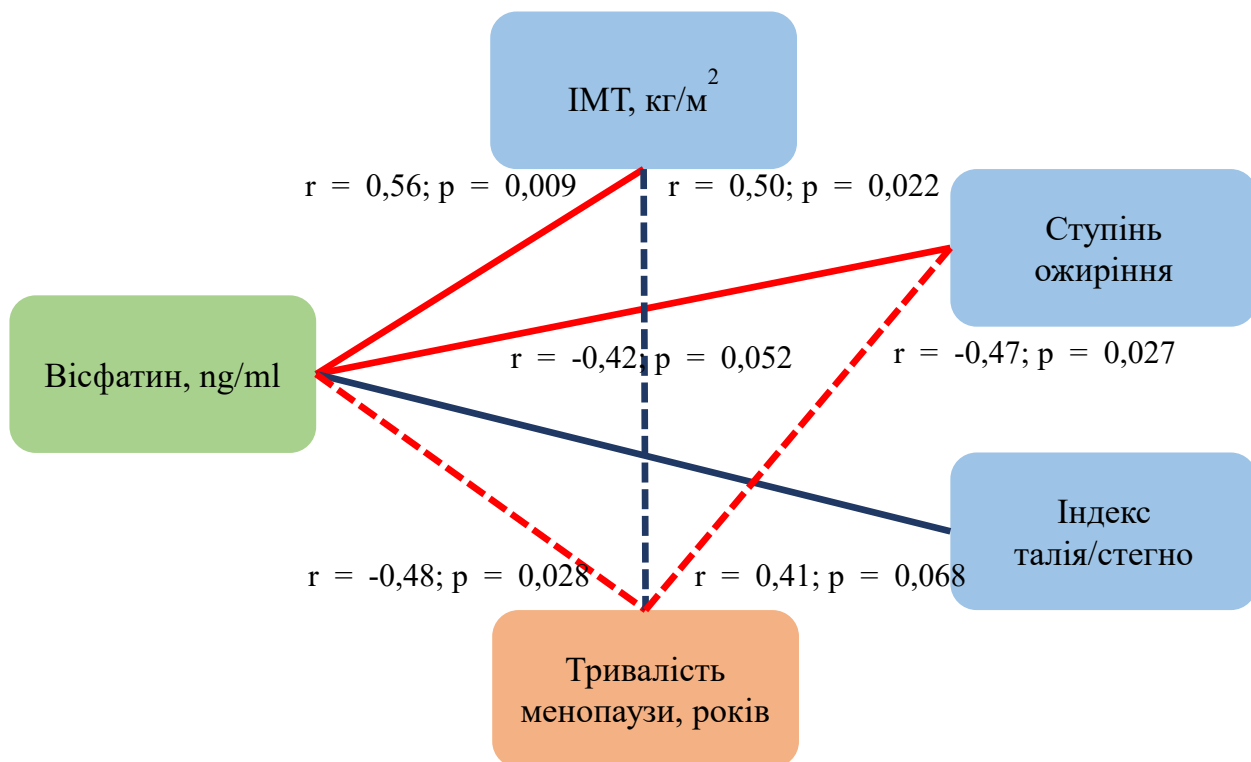


Рисунок 4.5 Кореляційні зв'язки вісфатіну з ваговими показниками та тривалістю менопаузи в у жінок 3 групи (n = 62).

Таблиця 4.44

Кореляційні зв'язки вісфатіну та гомоцистеїну та естрадіолу:

Показники	1 група (n = 20)			2 група (n = 22)			3 група (n = 62)			
	ВФ нг/мл	ГЦ ммоль/ л	Естра діол, нмоль/ л	ВФ нг/мл	ГЦ ммоль/ л	Естра діол, нмоль/ л	ВФ нг/мл	ГЦ ммоль/ л	Естра діол, нмоль/ л	
Вісфатин, нг/мл	<i>r</i>	1,000	0,464	0,176	1,000	-0,189	1,022	1,000	0,468	1,045
	<i>p</i>	-	0,049	0,108	-	0,716	0,845	-	0,012	0,754
Гомоцистеїн, ммоль/ л	<i>r</i>	0,464	1,000	-0,540	-0,189	1,000	-0,399	0,468	1,000	-0,567
	<i>p</i>	0,049	-	0,014	0,716	-	0,046	0,012	-	0,001

Естрг адіол, нмоль/ л	<i>r</i>	0,176	-0,540	1,000	1,022	-0,399	1,000	1,045	-0,567	1,000
	<i>p</i>	0,108	0,014	-	0,845	0,046	-	0,754	0,001	-
Вік, років	<i>r</i>	1,402	0,346	-0,452	0,749	0,339	-0,339	0,545	0,541	-0,499
	<i>p</i>	0,817	0,031	0,021	0,717	0,035	0,003	0,668	0,004	0,003

В дослідженні, що проведено, було достовірно зафіксована наявність негативних кореляційних зв'язків середньої сили естрадіолу з гомоцистеїном (відповідно $r = -0,540$; $p = 0,014$ – для жінок 1ї групи; $r = -0,399$, $p = 0,046$ – для жінок 2ї групи; $r = -0,567$, $p = 0,001$ – для жінок 3ї групи) та віком (відповідно $r = -0,452$; $p = 0,021$ – для жінок 1ї групи; $r = -0,339$, $p = 0,003$ – для жінок 2ї групи; $r = -0,499$, $p = 0,003$ – для жінок 3ї групи). Отримані результати цілковито підтверджуються і іншими дослідженнями, які вказують на вікову та гендерну залежність гіпергомоцистеїнемії й негативний зв'язок з рівнями естрадіолу [4, 6, 29].

4.4 Побудування моделі прогнозування розвитку раннього ОА у жінок в пери- та постменопаузі у з ЦД-2.

Для характеристики центральної тенденції та мінливості кількісних змінних (безперервної чи інтервальної) визначали середні значення (M) і стандартні відхилення (SD). Результати були представлені як $M \pm SD$. Вірогідність відмінностей кількісних показників між двома неспорідненими групами визначали за U -критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test).

Якісні (як біноміальні, так і порядкові, номінальні) показники виражали в абсолютних і відносних (у відсотках) величинах. Результат було представлено у процентному вигляді (%), абс.). Дві групи порівнювали на основі якісних параметрів, використовуючи побудову чотиріпільних чи довільних таблиць та критерій спряженості χ^2 Пірсона (Pearson's chi-squared test).

Асоціації показників із біноміально залежними змінними визначали за

допомогою статистичного регресійного методу шляхом обчислення β -коефіцієнтів, стандартизованих β -коефіцієнтів (відношення шансів (ВШ; Odds Ratio))) та їх 95% ДІ.

Лінійний компонент рівняння біноміальної регресії для практичного застосування та розрахунку вірогідності наявності остеоартрозу сформували за наступною формулою:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n$$

— рівняння лінійної регресії, де

β_0 — константа моделі (значення моделі без урахування предикторів)

β_{1-n} — вплив відповідних коефіцієнтів з 1-го до n-го

x_{1-n} — значення відповідних коефіцієнтів з 1-го до n-го

У регресійному аналізі одночасне введення змінних у математичну модель (Enter) і виключення зворотного Вальда (Backward Wald) використовувалися для отримання найбільш незалежного предиктора настання пошукового фактору. Для першого випадку всі перевірені змінні одночасно включалися в модель, щоб оцінити їх вплив на залежну змінну і вибрати найбільш важливі показники. Для другого випадку зі ступінчастої моделі виключаються змінні, які не впливали на залежну.

Для результативності моделі було розраховано показники чутливості та специфічності (Sensitivity та Specificity). Чутливість розглядалася як частка правильно визначених позитивних результатів, які були коректно опізнані. Специфічність розглядалася як частка правильно визначених негативних результатів, які були правильно розпізнані моделлю. Чутливість розраховували як відношення правильних позитивних відповідей до суми правильних позитивних і хибнонегативних відповідей. Специфічність визначалася як відношення істинно негативних відповідей до суми істинно негативних і псевдопозитивних відповідей. Результат наводився у відсотках.

Перевірка якості розробленої моделі та визначення порогового значення лінійного компоненту моделі було оцінено за допомогою ROC-аналізу (Receiver-

operator curve analysis) з розрахуванням значення площі під кривою (Area Under Curve; AUC) її стандартної помилки та 95,0 % ДІ. Порогове значення було обрано як таке, що має найбільш оптимальні характеристики чутливості та специфічності.

У проведеному дослідженні порогове значення «р» приймалося рівним 0,05 ($p = 0,05$), що вказувало на точний показник достовірності «р» з трьома знаками після коми.

В побудування моделі прогнозування ризику виникнення ОА за наявності ЦД-2 було включено дві досліджувальні групи, а саме 1 група (20 жінок) з ізольованим перебігом ЦД-2 та 3 група поєднаної патології ЦД-2 та ОА (62 жінки). Загальну кількість склали 82 жінки пре- та постменопаузального віку.

Для визначення ймовірної предикторів розвитку ОА були відібрані наступні клініко-анамнестичні характеристики обстежених жінок, що надані в табл. 4.45.

Таблиця 4.45

Клініко-анамнестичні, лабораторні та біохімічні характеристики та рівні гомоцистеїну жінок із ЦД-2 та ОА в пре- та менопаузі, $M \pm SD$

Характеристики	Досліджувані групи		P
	1-а (n = 20)	3-а (n = 62)	
Клініко-анамнестичні показники			
Вік, років	58,6 ± 7,1	59,7 ± 4,0	0,374
Тривалість відсутності менструацій, років	9,0 ± 7,1	9,3 ± 3,6	0,633
Менопаузальний індекс, балів	25,0 ± 13,1	21,7 ± 13,0	0,268
НСК	12 (60,0)	31 (50,0)	0,436
МСК	20 (100,0)	62 (100,0)	—
ДН	15 (75,0)	47 (75,8)	0,942
ДМ	18 (90,0)	60 (96,8)	0,221
Зріст, см	161,9 ± 5,2	165,3 ± 5,6	0,024
Вага, кг	80,9 ± 18,2	84,8 ± 15,3	0,415
ІМТ, кг/м ²	30,9 ± 6,8	31,0 ± 5,1	0,970

Обвід талії, см	98,6 ± 20,8	93,5 ± 12,2	0,361
Обвід стегна, см	113,7 ± 18,2	109,0 ± 11,6	0,596
Відношення талія/стегно	0,86 ± 0,07	0,86 ± 0,04	0,504
САТ, мм рт. ст.	139,8 ± 17,6	138,9 ± 16,0	0,688
ДАТ, мм рт. ст.	83,5 ± 10,4	82,3 ± 7,4	0,588
Метаболізм глюкози			
Глюкоза натще, ммоль/л	10,4 ± 2,2	10,0 ± 3,2	0,418
Hb _{1Ac} , %	8,9 ± 1,7	10,7 ± 2,2	< 0,001
Метаболізм ліпідів			
ЗХ, ммоль/л	6,9 ± 1,0	7,5 ± 1,8	0,142
ТГ, ммоль/л	2,9 ± 1,4	2,9 ± 1,1	0,783
ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,3	0,623
ЛПНЩ, ммоль/л	3,5 ± 0,7	3,8 ± 0,9	0,177
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,7	0,250
КА	3,4 ± 1,4	3,1 ± 1,7	0,200
Обмін мікроелементів			
Са, ммоль/л	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,4	0,285
Р, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,057
Біохімічні маркери			
Гомоцистеїн, нг/мл	15,0 ± 3,4	23,6 ± 6,1	< 0,001
Вісфатін, нм/мл	3,9 ± 1,2	5,5 ± 1,0	< 0,001

Таблиця 4.46

Клініко-анамнестичні предиктори, асоційовані з наявністю ОА у жінок з ЦД-2

Предиктори	Метод одночасного включення				Метод зворотного виключення Вальда			
	ВШ	95,0 % ДІ		р	ВШ	95,0 % ДІ		р
		нижній	верхній			нижній	верхній	
Вік, років	1,320	0,919	1,896	0,132	—	—	—	—
Тривалість ЦД 2-го типу, років	0,980	0,864	1,111	0,748	—	—	—	—
Тривалість відсутності менструацій, років	0,652	0,452	0,939	0,022	0,958	0,840	1,094	0,529
НСК	1,314	0,253	6,810	0,745	—	—	—	—
ПСК	0,456	0,080	2,588	0,375	—	—	—	—
МІ	0,942	0,876	1,012	0,103	—	—	—	—
ДН	0,261	0,033	2,050	0,201	—	—	—	—

ДМ	28,322	1,075	746,233	0,045	5,230	0,418	65,519	0,200
ІМТ, кг/м ²	2,146	1,338	3,440	0,002	1,875	1,266	2,778	0,002
Обвід талії, см	0,754	0,617	0,921	0,006	0,791	0,690	0,905	0,001
Обвід стегна, см	0,988	0,847	1,153	0,880	—	—	—	—
САТ, мм рт. ст.	0,986	0,937	1,038	0,604	—	—	—	—
ДАТ, мм рт. ст.	0,990	0,900	1,090	0,843	—	—	—	—

Примітка: *ВШ* — відношення шансів; *ДІ* — довірчий інтервал

Мультиваріативний логістичний регресійний аналіз показав, що серед достовірних незалежних предикторів визначаються наступні: тривалість відсутності менструацій ($ВШ = 0,652$ [95,0 % ДІ 0,452–0,939], $p = 0,022$), діабетична мікроангіопатія ($ВШ = 28,322$ [95,0 % ДІ 1,075–746,233], $p = 0,045$), ІМТ ($ВШ = 2,146$ [95,0 % ДІ 1,338–3,440], $p = 0,002$) та обвід талії ($ВШ = 0,754$ [95,0 % ДІ 0,671–0,921], $p = 0,006$). Інші фактори, які були включені до аналізу не показали достовірної асоціації з наявністю ОА у обстежених жінок (табл. 4.46). При подальшому аналізі визначено достовірну асоціацію з наявністю ОА у жінок з ЦД-2: ІМТ ($ВШ = 1,875$ [95,0 % ДІ 1,266–2,778], $p = 0,002$) та обводу талії ($ВШ = 0,791$ [95,0 % ДІ 0,690–0,905], $p = 0,001$). Так, збільшення ІМТ на 1 кг/м² достовірно асоціюється майже з двократним збільшенням шансу наявності ОА за ЦД-2. При цьому, збільшення обводу талії на 1 см достовірно асоційовано зі зменшенням шансу наявності ОА за ЦД-2 на 21,9 %.

Таблиця 4.47

Біохімічні предиктори, асоційовані з наявністю ОА у жінок з ЦД-2

Предиктори	Метод одночасного включення				Метод зворотного виключення Вальда			
	ВШ	95,0 % ДІ		p	ВШ	95,0 % ДІ		p
		нижній	верхній			нижній	верхній	
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	0,615	0,425	0,890	0,010	0,623	0,458	0,847	0,003
Нb _{1Ac} , %	2,423	1,359	4,318	0,003	2,514	1,519	4,162	<0,001
ЗХ, ммоль/л	0,975	0,581	1,636	0,923	—	—	—	—
ТГ, ммоль/л	0,741	0,312	1,760	0,497	—	—	—	—

ЛПВЩ, ммоль/л	3,772	0,163	87,135	0,407	—	—	—	—
ЛПНЩ, ммоль/л	0,718	0,170	3,028	0,652	—	—	—	—
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,327	0,073	1,459	0,143	0,383	0,131	1,117	0,079
КА	2,818	1,092	7,274	0,032	1,797	1,045	3,092	0,034
Ca ²⁺	1,166	0,186	7,304	0,869	—	—	—	—
P	0,075	0,003	2,165	0,131	0,059	0,003	1,159	0,063

Так, достовірну асоціацію з наявністю ОА визначили рівні глюкози (ВШ = 0,615 [95,0 % ДІ 0,425–0,890], $p = 0,010$) та глікозильованого гемоглобіну (ВШ = 2,423 [95,0 % ДІ 1,359–4,318], $p = 0,003$); значення КА (ВШ = 2,818 [95,0 % ДІ 1,092–7,274], $p = 0,032$). На межі встановленого рівня достовірності отримано асоціацію гемоглобіну з наявністю ОА: ВШ = 1,060 [95,0 % ДІ 0,994–1,130], $p = 0,076$. При застосуванні методу зворотного виключення Вальда було визначено достовірний вплив рівнів глюкози натщесерце та глікозильованого гемоглобіну: відповідно ВШ = 0,623 [95,0 % ДІ 0,458–0,847] ($p = 0,003$) та ВШ = 2,514 [95,0 % ДІ 1,519–4,162] ($p < 0,001$). На межі достовірності виявився вплив рівню ЛПДНЩ: ВШ = 0,383 [95,0 % ДІ 0,131–1,117], $p = 0,079$. Достовірна асоціація зберіглася відносно КА: ВШ = 1,797 [95,0 % ДІ 1,045–3,092], $p = 0,034$. Також на межі достовірності виявився вплив рівню фосфору: ВШ = 0,059 [95,0 % ДІ 0,003–1,159], $p = 0,063$ (табл. 4.47).

Для підвищення точності прогностичної моделі було вирішено оцінити та додати показники сироваткових маркерів, які можуть бути пов'язані з наявністю ОА у обстежених жінок з ЦД-2 (вісфатін, гомоцистеїн та інсулін) (табл. 4.48).

Таблиця 4.48

Сироваткові маркери, асоційовані з наявністю ОА у жінок з ЦД-2

Предиктори	ВШ	95,0 % ДІ		p
		Нижня межа	Верхня межа	
Вісфатін, нг/мл	4,046	1,498	10,923	0,006

Гомоцистеїн, ммоль/л	2,406	1,390	4,166	0,002
Інсулін, мМО/мл	0,952	0,854	1,063	0,384

При одночасному аналізі усіх вивчених маркерів достовірними предикторами виявилися рівні вісфатину та гомоцистеїну: відповідно ВШ = 4,046 [95,0 % ДІ 1,498–10,923] ($p = 0,006$) та ВШ = 2,406 [95,0 % ДІ 1,390–4,166] ($p = 0,002$). Зазначені два маркери високоасоційовані з наявністю ОА у обстежених жінок (табл. 4.48).

Таблиця 4.49

Незалежні предиктори наявності ОА у жінок менопаузального віку з ЦД-2 (результат після врахування всіх вивчених показників методом покрокового виключення Вальда):

Предиктори	β	Стандартна помилка	Статистика Вальда	ВШ	95,0 % ДІ		p
					нижній	верхній	
ІМТ, кг/м²	2,118	0,901	5,521	8,315	1,421	48,652	0,019
Обвід талії, см	-0,788	0,335	5,531	0,455	0,236	0,877	0,019
ЛПДНЩ,	-3,683	1,818	4,105	0,025	0,001	0,887	0,043
Вісфатін, нг/мл	3,475	1,473	5,567	32,293	1,801	579,066	0,018
Гомоцистеїн, ммоль/л	1,286	0,509	6,380	3,620	1,334	9,822	0,012
Константа	-22,244	9,589	5,381	0,000			0,020

Так, достовірними предикторами наявності ОА у жінок пре- та постменопаузального віку з ЦД-2 можуть бути ІМТ (ВШ = 8,315 [95,0 ДІ 1,421–48,652], $p = 0,019$), обвід талії (ВШ = 0,455 [95,0 % ДІ 0,236–0,877], $p = 0,019$), ЛПДНЩ (ВШ = 0,025 [95,0 % ДІ 0,001–0,887], $p = 0,043$); рівень вісфатину (ВШ = 32,293 [95,0 % ДІ 1,801–579,066], $p = 0,018$) та рівень гомоцистеїну (95,0 % ДІ 3,620 [95,0 % ДІ 1,332–9,822], $p = 0,012$) (табл. 4.49).

$$Y = -22,244 + [\text{ІМТ, кг/м}^2 \times 2,118] - [\text{Обвід талії, см} \times 0,788] - \\ - [\text{ЛПДНЩ, ммоль/л} \times 3,683] + [\text{Вісфатін, нг/мл} \times 3,475] + \\ + [\text{Гомоцистеїн, ммоль/л} \times 1,286]$$

Таблиця 4.50

Статистичні параметри оцінки ефективності розробленого прогностичного комплексу

Показники	Значення
Загальний розмір оціненої вибірки, абс. (%)	82 (100,0)
Чутливість, %	96,8
Специфічність, %	90,0
Точність, %	95,1

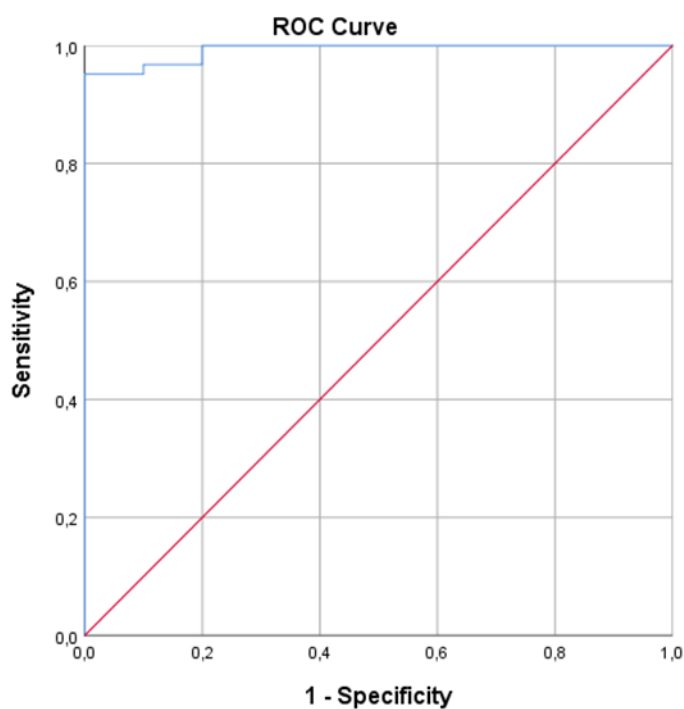


Рисунок 4.4 ROC-крива прогностичної можливості лінійного компоненту розробленої моделі (AUC = 0,992 ± 0,006 [95,0 % ДІ 0,979–1,000], p < 0,001)

Межовим значення даної моделі можна обрати 0,7900, при цьому дещо змінюються показники прогностичної ефективності (табл. 4.51).

Таблиця 4.51

Статистичні параметри оцінки ефективності розробленого прогностичного комплексу

Показники	Значення
Загальний розмір оціненої вибірки, абс. (%)	82 (100,0)
Чутливість, %	95,2
Специфічність, %	95,0
Точність, %	98,3

Наші результати цілковито узгоджуються з даними, отриманими Afifi A. et al [89], які за допомогою лінійної регресії визначили тісний вірогідний ($p = 0,002$) взаємозв'язок між збільшеною окружністю талії та наявністю ЦД у хворих із ОА та метаболічним синдромом.

Взаємозалежність ІМТ із ОА були доведені Brentano T. F. et al [93], які вказали на стійкий причинний взаємозв'язок ІМТ та ОА (ВШ 1,57; 95,0 % ДІ 1,44–1,71) й A. Culvenor's et al [202], що констатували зв'язок ІМТ із ОА (ВШ = 1,39; 95,0 % ДІ 1,14–1,70); причому, для жінок ВШ були вищими (ВШ = 1,58; 95,0 % ДІ 1,18–2,11) порівняно з чоловіками (ВШ = 1,54; 95,0 % ДІ 1,08–2,19).

Вірогідні зворотні кореляції між ЛПНЩ та ризиками ОА були встановлені Hindy G. et al (ДІ 0,73–0,95 , ВШ = 0,83; 95,0 %) [132], а прямі між рівнями вісфатину та гомоцистеїну відповідно Tsiklauri L. et al. [213] і Çikim G. із Veranyurt Ü. [204], що визначили вірогідне збільшення при ОА рівнів вісфатину ($2,25 \pm 0,36$; $p = 0,002$) та гомоцистеїну ($18,04 \pm 8,44$; $p < 0,05$).

Висновки до розділу 4:

1. Достовірно встановлена наявність вірогідних прямих середньої сили взаємозв'язків рівнів вісфатину та гомоцистеїну, ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і КА для жінок із монопереміщенням ЦД-2.
2. Встановлені дещо більші вірогідні рівні кореляційних взаємозалежностей вісфатину із показниками ліпідного обміну при коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА (вісфатин достовірно прямо із середньою силою корелював із рівнями гомоцистеїну, ЗГ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ й КА). При цьому, у жінок із коморбідністю ЦД-2 та ОА були встановлені вірогідні середньої сили кореляційні рівні взаємозалежностей гомоцистеїну із показниками ліпідного обміну, які були дещо менші за подібні взаємозв'язки із вісфатином.
3. При коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА були відзначені переважно середньої сили вірогідні прямі кореляційні взаємозв'язки вісфатину та гомоцистеїну із показниками вуглеводного обміну пацієнок. При цьому, рівні гомоцистеїну крові з дещо нижчими кореляційними коефіцієнтами були взаємопов'язані з показниками вуглеводного обміну пацієнок: із індексом НОМА, рівнями інсуліну та глікозильованого гемоглобіну та рівнями глюкози в 6.00, 12.00 та 21.00 год.
4. Достовірно встановлена наявність вірогідних зворотніх середньої сили взаємозв'язків рівнів гомоцистеїну та естрадіолу для жінок всіх обстежаних груп, також простежана вікова залежність гомоцистеїну.
5. Серед найбільш значимих предикторів наявності ОА у жінок пре- та постменопаузального віку з ЦД-2 було визначено показники ІМТ (ВШ = 1,875 [95,0 % ДІ 1,266–2,778], $p = 0,002$); обводу талії (ВШ = 0,791 [95,0 % ДІ 0,690–0,905], $p = 0,001$); глюкози натщесерце (ВШ = 0,623 [95,0 % ДІ 0,458–0,847], $p = 0,003$) та глікозильованого

гемоглобіну (ВШ = 2,514 [95,0 % ДІ 1,519–4,162] $p < 0,001$); ЛПДНЩ (ВШ = 0,383 [95,0 % ДІ 0,131–1,117], $p = 0,079$); КА: (ВШ = 1,797 [95,0 % ДІ 1,045–3,092], $p = 0,034$) та фосфору (ВШ = 0,059 [95,0 % ДІ 0,003–1,159], $p = 0,063$).

6. Пряму достовірну асоціацію також було отримано відносно досліджуваних маркерів: вісфатину та гомоцистеїну (відповідно: ВШ = 4,046 [95,0 % ДІ 1,498–10,923], $p = 0,006$ та ВШ = 2,406 [95,0 % ДІ 1,390–4,166], $p = 0,002$).
7. До моделі прогнозування розвитку ОА у жінок з ЦД-2 було включено найбільш значимі предиктори, зокрема ІМТ, обвід талії, рівні ЛПДНЩ, вісфатин та гомоцистеїн, які за даними регресійного аналізу визначили достовірну асоціацію з наявністю ОА у жінок пре- та постменопаузального віку з ЦД-2.
8. Ефективність моделі показала високі рівні чутливості та специфічності: відповідно 96,8 % та 90,0 %. Значення AUC становило $0,992 \pm 0,006$ [95,0 % ДІ 0,979–1,000], $p < 0,001$.
9. За даними ROC-аналізу було визначено оптимальне граничне значення коефіцієнта розробленої моделі на рівні 0,7900, за якого показники ефективності моделі становили: чутливість — 95,2 %; специфічність — 95,0%.

Результати власних досліджень цього розділу було наведено в наступних публікаціях:

1. Cherpita V., Zhuravlyova L. Clinical significance of visfatin and homocysteine in forecasting of osteoarthritis in women of pre-and postmenopausal age with type 2 diabetes mellitus. *Світ Медицини та Біології*. 2022; 1(79): 63- 68 [222].
2. Cherpita V., Zhuravlyova L. Determination of the relationship of visphatin and homocysteine levels with indicators of glucose metabolism and lipid

- metabolism in peri- and postmenopause women with type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. EUREKA: Health Sciences, 1, 34–42 [224].
3. Cherpita V., Zhuravlyova L. The level of visfatin and indicators of carbohydrate and lipid metabolism in postmenopausal women with the combined pathology of type 2 diabetes and osteoarthritis. *Терапевтический вестник Узбекистана*. 2022; 3: 133. [225].
 4. Черпіта В.О. Визначення взаємозалежностей показників метаболізму глюкози та ліпідного обміну із рівнями вісфатіну у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі. Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття», ХНМУ, Україна, 25.01.2022 – стендова доповідь.
 5. Журавльова Л.В., Черпіта В.О. Авторське свідоцтво «Прогностична модель ризику розвитку раннього остеоартрозу у хворих на цукровий діабет 2-го типу жінок в пре- та постменопаузі», ХНМУ, 2023.

РОЗДІЛ 5

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК В ПЕРИ- ТА ПОСТМЕНОПАУЗИ
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ОСТЕОАРТРОЗ

Сьогодні доведено, що альфа-ліпоєва кислота (АЛК) впливає на метаболічні процеси в організмі, а також, відтворює захисні властивості на функціональний стан β -клітин ПЗ та на кровоносні судини, оскільки пригнічує процес глікації білка та утворення кінцевих продуктів глікозилювання, що є важливим фактором пошкодження судин у хворих на ЦД-2 [105].

Як відомо, Wang та ін. [89]. виявили, що АЛК може запобігати індукції стресу ендоплазматичного ретикулуму та сигнального шляху NF- κ B, знижувати секрецію прозапальних цитокінів та полегшувати дегенерацію суглобового хряща, що було продемонстровано в моделі щурів з ОА, стимульованої йодоацетатом натрію. Також відомо, що в дослідженні Mingbo Lv. було виявлено, що АЛК може покращити клінічні симптоми пацієнтів з ОА і зменшити рівень запалення, що може бути пов'язано з пригніченням сигнальних шляхів TLR4/NF- κ B та IL-23/IL-17 [72]. Тим не менш, більшість досліджень з лікування ОА за допомогою АЛК залишаються в експериментальному етапі, і відповідні клінічні дані все ще відсутні.

Завданням цього розділу дисертаційного дослідження було проаналізувати вплив запропонованої схеми терапії з використанням АЛК на динаміку рівня вісфатину та гомоцистеїну, показники обміну вуглеводів та ліпідів, а також, на клінічні прояви ОА за допомогою анкетування у пацієнок з ЦД-2 та ОА.

Лікування пацієнок з ЦД-2 та ОА було здійснено згідно з діючими клінічними протоколами надання медичної допомоги (відповідно хворим на ОА згідно наказу МОЗ № 676 від 12.10.2006 р., а хворим на ЦД-2 – ґрунтуючись з наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012р.). Жінкам було призначено цукрознижувальну терапію препаратами з групи бігуанідів, сульфонілсечовини та інгібіторів натрій-залежного ко-транспортеру глюкози-

2 в індивідуально підібраних дозах. Добова доза АЛК становила 600 мг протягом 3 місяців. На період стаціонарного лікування АЛК було введено парентерально (внутрішньовенно крапельно) як розчин. Всього було виконано 10-14 інфузій. Далі пацієнтки отримували АЛК у формі таблеток (600 мг) протягом 3 місяців, що приймали натщесерце вранці. Також, жінки дотримувалися дієтотерапії. Треба зазначити, що властивості АЛК стосовно впливу на показники компенсації ЦД наразі достатньо оприлюднено, в той час коли дія АЛК на динаміку рівнів вісфатіну, гомоцистеїну та клінічні прояви ОА у жінок з ЦД-2 та ОА вивчено не так всебічне. В проведенному дослідженні простеження ефективності терапії за допомогою АЛК було виконане саме на підставі вивчення змін рівня вісфатіну, гомоцистеїну та інсуліну, даних анкетування жінок ($VAШ_{в\ спокій}$, $VAШ_{навантаження}$ та балів WOMAC), зважаючи на зміни даних метаболізму вуглеводів та ліпідів. Дослідження було проведене в динаміці для 62 жінок 3 групи коморбідної патології ЦД-2 та ОА.

Жінки були розподілені на дві групи: 1а (n=22) – пацієнтки, що приймали АЛК, та 2а (n=22) – ті, що не приймали додатково АЛК.

Нами спостерігалися поступові переміни в загальному стані залучених пацієнток. Вже через два тижні більшість жінок відзначили його покращення після комплексної терапії воодночас зі зниженням інтенсивності клінічних проявів ОА. 17 жінок (77,2%) з 1ї групи відзначили зниження апетиту, 13 жінок (59,1%) відмітили покращення пам'яті, 11 (50%) – настрою. У деяких жінок патологічні синдроми зберігалися, але згодом мали тенденцію до спаду.

Порівняння показників болю за ВАШ до проведеного лікування та після у двох групах.

Таблиця 5.1

Показники за тестом ВАШ в спокої пацієнток з ЦД-2 та ОА до та після 12 тижнів, $M \pm SD$:

ВАШ_{в спокої} мм	1а група (n=22) з додаванням АЛК	2а група (n=22) без додавання АЛК	p
До лікування	58,6 ± 2,1	57,4 ± 2,8	0,002
Через 12 тижнів	24,1 ± 2,7	34,3 ± 3,1	0,002

Таблиця 5.2

Показники за тестом ВАШ в динаміці у жінок з ЦД-2 та ОА до та після 12 тижнів, $M \pm SD$:

ВАШ_{в динаміці} мм	1а група (n=22) з додаванням АЛК	2а група (n=22) без додавання АЛК	p
До лікування	81,5 ± 2,5	79,5 ± 3,8	0,004
Через 12 тижнів	50,6 ± 6,3	61,6 ± 5,5	0,004

Результати показали, що не було суттєвої різниці у показниках болю за ВАШ (в спокої, в динаміці) до лікування між двома групами ($p > 0,05$). Показники болю за ВАШ після лікування були значно нижчими в обох групах, ніж до лікування ($p < 0,002$); та пацієнтки, які отримували АЛК, мали значно нижчі оцінки болю за ВАШ після лікування, ніж у 2й групі контролю ($p < 0,002$) (див. табл. 5.1, 5.2 та Рисунок 5.1).

Так, середня довжина ВАШ в стані спокою у жінок 1ї групи з супутнім приєднанням двох патологій через 12 тижнів прийому АЛК достовірно ($p = 0,002$) переважала відповідний показник у жінок 2ї групи контролю, що не приймали АЛК: відповідно 24,1 ± 2,7 мм та 34,3 ± 3,1 мм. В той же час середня довжина ВАШ в динаміці у жінок після лікування АЛК в 1й групі була значно меншою, ніж в групі контролю без додавання АЛК: відповідні значення становили 50,6 ± 6,3 мм та 61,6 ± 5,5 мм, $p = 0,004$.

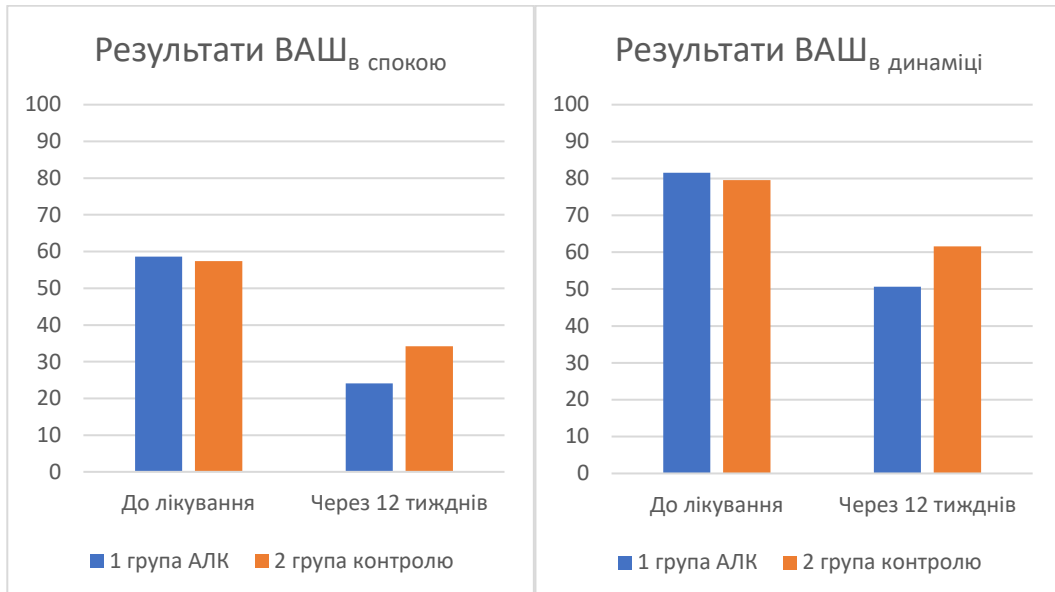


Рисунок 5.1 Порівняння показників болю за ВАШ в динаміці у жінок з ЦД-2 та ОА.

Порівняння функції за WOMAC в динаміці у двох групах.

Результати показали, що не було істотної різниці в показниках функції WOMAC до лікування між двома групами ($p > 0,05$). Показники функції WOMAC в обох групах були значно знижені після лікування порівняно з показниками до лікування ($p < 0,001$). Показники функції WOMAC у групі додавання АЛК також були значно нижчими, ніж у групі контролю без прийому АЛК ($p < 0,01$) (таб. 3 і Рис. 5.2).

Таблиця 5.3

Показники сумарного балу за WOMAC пацієток з ЦД-2 та ОА до та після 12 тижнів, $M \pm SD$:

Сумарний бал за WOMAC	1а група (n=22) з додаванням АЛК	2а група (n=22) без додавання АЛК	p
Сумарний бал за WOMAC до лікування	99 ± 3,6	102 ± 5,0	0,002
Сумарний бал за WOMAC через 12 тижнів	59 ± 4,1	70 ± 4,8	0,002

Як видно з результатів таблиці, сумарний бал за WOMAC був достовірно ($p=0,002$) значно нижчим у жінок 1ї групи, що приймали АЛК додатково, ніж відповідний показник WOMAC у жінок 2ї групи контролю (відповідно $59 \pm 8,1$ мм та $70 \pm 5,8$ мм, $p = 0,002$).

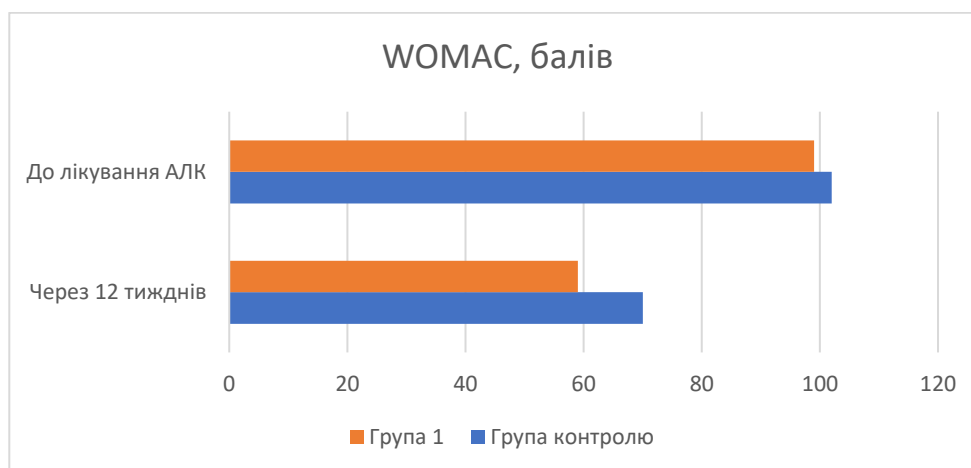


Рисунок 5.2 Порівняння показників WOMAC в динаміці.

Результати проведеного комплексного лікування та динаміка показників метаболізму вуглеводів та ліпідів відображені у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

**Динаміка параметрів метаболізму вуглеводів та ліпідів (M ± SD)
пацієнток з ЦД-2 та ОА**

Показники	1 група з додаванням АЛК, n=22		р	2 група контролю без додавання АЛК, n=22		р
	До лікування	Через 12 тижнів		До терапії	Через 12 тижнів	
ГНТ, ммоль/л	10,6 ± 3,2	8,8±0,32	0,02	10,8 ± 1,2	9,0±0,13	0,012
НьА1С, %	10,1 ± 2,2	9,6±0,11	0,01	9,9 ± 2,2	9,8±0,21	0,47
ІРІ, мкМО/мл	31,3 ± 13,1	21,5±4,4	0,03	32,7 ± 12,1	29,4±11,2	0,03
НОМА-ІR	14,5 ± 9,9	13,2±0,3	0,02	13,6 ± 9,4	12,04±0,42	0,03
ЗХ, ммоль/л	7,2 ± 1,8	6,35±0,4	0,03	7,5 ± 1,5	6,9±0,24	0,067
ТГ, ммоль/л	2,8 ± 1,1	2,1 ± 0,1	0,04	2,4 ± 1,6	2,1±0,23	0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,9 ± 0,9	3,6 ± 0,15	0,02	3,6 ± 0,7	3,3 ± 0,8	0,012
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,1	0,03	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,3	0,03
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,3 ± 0,7	1,18±0,06	0,08	1,2 ± 0,9	1,1 ± 0,5	0,047

Як видно із результатів проведеного лікування (табл. 5.4) у пацієнток було спостережено достовірне поліпшення загальних показників глюкозо-інсулінового обміну, але найбільш вірогідні зміни відзначались у жінок, що приймали АЛК (табл.5.4).

Достовірно (р=0,03) зафіксовано, що в групі жінок, що приймали АЛК виявлені значно знижені рівні ІРІ як порівняльно зі значенням до лікування (відповідно 31,3 ± 13,1 мкМО/мл та 21,5±4,4 мкМО/мл), так і порівнюючи ці дані з контрольною групою після лікування (відповідно 21,5±4,4 мкМО/мл та 29,4±11,2 мкМО/мл, р=0,03). Таким чином, можна припустити, що додавання АЛК до стандартної терапії коморбідного поєднання ЦД-2 та ОА призвело до

статистично значущого збільшення кількісного показника чутливості до інсуліну, послабило інсулінорезистентність, покращуючи засвоєння глюкози клітинами.

Зміна рівня ЗХ та ТГ була статистично значущою у жінок 1ї групи з додаванням АЛК. Порівняно з показниками ЗХ до лікування ($7,2 \pm 1,8$ ммоль/л) було відзначено його вірогідне зниження до $6,35 \pm 0,4$ ммоль/л ($p=0,03$), ці ж зміни спостерігалися стосовно рівнів ТГ у 1й групі: відповідно $2,8 \pm 1,1$ ммоль/л до терапії та $2,1 \pm 0,1$ ммоль/л після неї ($p=0,04$).

Вся решта параметрів метаболізму ліпідів мала тенденцію до зниження, але ці зміни достовірної статистичної значущості не показали.

Також, нами була оцінена динаміка зміювання рівнів маркерів, що досліджувалися в дисертаційній роботі, а саме, вісфатіну та гомоцистеїну в досліджуваних групах (табл.5.5).

У жінок 1ї групи відмічалось статистично значуще зменшення рівню вісфатіну, а саме, було простежено динаміку зниження значення $5,5 \pm 1,0$ нг/мл до $5,06 \pm 1,0$ нг/мл ($p<0,001$) порівняно до та після 12 тижнів комплексної терапії з додаванням АЛК. В групі контролю також спостерігалось зниження вісфатіну, але було вище за відповідний показник групи з додаванням АЛК (відповідно $5,37 \pm 1,3$ нг/мл у 2й групі контролю і $5,06 \pm 1,0$ нг/мл у 1й групі ($p<0,001$)).

Нами було зафіксоване несуттєве зниження рівню гомоцистеїну через 3 місяці - з $23,6 \pm 6,1$ до $22,9 \pm 5,0$ ммоль/л, але ці дані не показали статистичної достовірності ($p>0,05$) порівняно значень з контрольною групою та відповідно результатів до та після 3-х місячного лікування.

Таблиця 5.5

Динаміка вмісту вісфатину та гомоцистеїну у жінок з ЦД-2 та ОА

Показники	1 група з додаванням АЛК		Р	2 група контролю		Р
	До терапії	Через 12 тижнів		До терапії	Через 12 тижнів	
Вісфатін, нг/мл	5,5 ± 1,0	5,06 ± 1,0	< 0,001	5,5 ± 1,0	5,37 ± 1,3	< 0,001
Гомоцистеїн, ммоль/л	23,6 ± 6,1	22,9 ± 5,0	0,297	22,8 ± 5,8	21,7 ± 5,1	0,102

Статистично значуще зменшення вмісту вісфатину в групі з прийомом АЛК є наслідком відновлення адапційно-компенсаторних властивостей, які спрямовані на зменшення ІР, пригнічення сигнальних шляхів, активності запалення і покращення чутливості до ендogenous інсуліну завдяки прийому препаратів АЛК.

Статистично незначуще зниження гомоцистеїну відкриває подальші пошуки схем терапії гіпергомоцистеїнемії у жінок з ЦД-2 та ОА в пери- та постменопаузі.

Застосування АЛК як додаткового компонента комплексного лікування сприяло досягненню більших статистично значущих результатів після проведеної терапії, що відображалось в тенденції до нормалізації стану адипоцитокінового балансу (зниженням вісфатину), зменшенню рівня інсуліну, покращенню параметрів вуглеводного та ліпідного обмінів, а також, послабленню клінічних проявів ОА.

Висновки до розділу 5:

1. Виявлено загальне покращення параметрів глюкозо-інсулінового обміну, при цьому в групі жінок, які приймали АЛК, виявлено статистично значуще зниження рівню інсуліну порівняно з групою контролю.
2. Установлено вплив АЛК на метаболізм ліпідів, який потребує подальшого вивчення.
3. Виявлено статистично значуще зниження рівня вісфатину у пацієток, які приймали АЛК.
4. Через 12 тижнів лікування препарату АЛК відзначено зменшення показників анкетування ВАШ (в спокої, в динаміці) та WOMAC.
5. Статистично значущих показників на користь позитивної дії АЛК на гіпергомоцитсеїнемію не було отримано, що потребує подальшого вивчення.
5. В результаті проведеного дослідження отримано дані про доречність застосування АЛК як додаткового компоненту загальноприйнятої комплексної терапії жінок з ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі.

Результати власних досліджень цього розділу презентовано в наступних наукових роботах:

1. Черпіта В.О. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на показники глюкозо-інсулінового, ліпідного обміну та рівень вісфатину у пацієток постменопаузального віку з цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом. Збірник тез за матеріалами конференції «Фестиваль молодіжної науки. Медицина III тисячоліття»: 21-27.
2. Черпіта В.О. Альфа-ліпоєва кислота як додаткова терапія при метаболічних порушеннях та гіпервісфатінемії у жінок з ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі. «Фестиваль молодіжної науки. Медицина III тисячоліття», 15.02.2023 – стендова доповідь.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вже протягом багатьох років проблема фізіології та патології постменопаузи звертає увагу не тільки гінекологів, а й кардіологів, ендокринологів та лікарів інших терапевтичних спеціальностей. Дефіцит естрогенів запускає каскад патологічних процесів, а менопауза є не тільки фактором ризику розвитку ЦД-2, але й має негативний вплив на його прогресування. Проблема коморбідності ЦД-2 є предметом вивчення багатьох досліджень, а поєднаний перебіг ЦД-2 та ОА, безумовно, набуває особливого значення в період пре- та постменопаузи, коли жінки найбільш схильні до ризику розвитку ОА ніж будь-коли. Пошук нових маркерів раннього виявлення ОА у жінок, що хворі на ЦД-2, є актуальним і складає важливу частину повноцінного обстеження жінок постменопаузального віку.

Сьогодні доведено вагому роль адипокінів в цілому, але можливості впливу вісфатину в розвитку ОА вимагають подальшого вивчення. Також залишаються питання щодо взаємозв'язків рівню вісфатину з параметрами ліпідного, глюкозо-інсулінового та мінерального обміну при поєднаній патології ЦД-2 та ОА й на тлі зниження естрогену. Гіпергомоцистеїнемія доведено є незалежним фактором виникнення ЦД-2, але зв'язок між високими рівнями гомоцистеїну та порушенням кісткового метаболізму, дистрофічними змінами при ОА в менопаузі вивчені недостатньо та залишають багато питань.

Тому з'ясування клінічної значимості вісфатину та гомоцистеїну в розвитку коморбідної патології ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі є актуальною науковою задачею, а відкриття сучасних нових діагностичних і лікувальних тактик введення жінок відповідного віку має важливу практичну значимість. Зважаючи на багатофакторний патогенез розвитку ЦД-2 та ОА сьогодні визначення певних клініко-лабораторних особливостей, що мають характерний взаємозв'язок, стає вкрай необхідним.

Метою дослідження була оптимізація діагностики та лікування жінок в пре- та постменопаузі, хворих на ЦД-2 в поєднанні з ОА шляхом вивчення клінічного значення гомоцистеїну та вісфатину. Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету на базі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», м.Харків, в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ «Оптимізація діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0118U000950 КПКВК 2301020 – прикладна, 2018 - 2023 рр.) та «Удосконалення ефективності діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0120U102569 КПКВК 2301020 – прикладна, 2020 – 2023 рр.). Дослідження схвалено комісією з етики та біоетики ХНМУ (протоколи №8 від 03.10.2018 р. та №2 від 12.10.2022 р.) та виконувалось згідно етичних стандартів «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики (ICH GCP, 1996р.) та чинного національного законодавства (наказ МОЗ України №281 від 01.11.2008р.). Усім пацієнткам була надана інформація про мету, завдання та методики дослідження; всі жінки добровільно власноручно підписали інформовану згоду на участь, а анонімність залучених жінок була забезпечена в повній мірі.

Клініко-лабораторному обстеженню підлягало 120 жінок в пре- та постменопаузі з ЦД-2 та ОА, з них 64 жінки були хворі на коморбідну патологію ЦД-2 та ОА, 20 жінок мали ізольовану патологію ЦД-2 та 20 жінок – ізольований перебіг ОА. Контрольну групи складала 16 практично здорових жінок відповідного віку. Вік обстежених жінок достовірно не різнився між групами дослідження, проте середній показник достовірно ($p=0,002$) переважав в 3 групі, ніж в групі контролю.

На підставі класифікації глікемічних розладів ВООЗ (2006 р.) та ґрунтуючись наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012р, було проведено встановлення та верифікацію діагнозу ЦД-2, включаючи повну оцінку вуглеводної компенсації. Діагноз ОА встановлювали згідно затвердженого наказом МОЗ України «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом (ОА)» № 676 від 12.10.2006 р. та American College of Rheumatology (ACR,1991), а також на підставі клінічної картини ОА коліного суглобу, даних лабораторних та інструментальних досліджень, а також, за допомогою анкетування хворих жінок з використанням шкал ВАШ, обчислення індексу WOMAC.

Наявність менопаузи у жінок підтверджувалася відсутністю менструацій протягом не менш ніж 3 місяці, консультацією гінеколога із визначеннями рівнів ФСГ та згідно критеріїв Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW+10). Всіх пацієток було розподілено на період менопаузального переходу та власне менопаузу (перименопауза), а також, на постменопаузу. Всім жінкам лабораторно був оцінений рівень естрадіолу в сировотці крові для підтвердження його знижених рівнів.

У всіх жінок, залучених в дослідження, було повноцінний анамнез захворювання та життя, включаючи гінекологічний анамнез, проведене анкетування для виявлення клінічних проявів клімаксу, ступеню його тяжкості і вираженості нейровегетативних, обмінно-ендокринних і психоемоційних порушень з розрахунком модифікованого менопаузального індексу (MI). Всім пацієткам проведено фізикальне дослідження, антропологічні виміри (зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ та ОС), оцінено результати загального клінічного аналізу крові, показники ліпідограми та глюкозо-інсулінового метаболізму (рівень глюкози, глікованого гемоглобіну (HbA1c) та інсуліну натще, індекс HOMAIR), показники кальцієво-фосфорного обміну. В проведеному дослідженні було вивчено рівні вісфатину, гомоцистеїну, естрадіолу імуноферментним методом. Експериментальні лабораторні дослідження в

рамках дисертаційної роботи були проведені на базі ЦНДЛ Харківського національного медичного університету.

Були забезпечені необхідні умови для виконання дослідження: підібрана відповідна клінічна база, укладені договори про співробітництво з відповідними структурними підрозділами ХНМУ та іншими установами. Всі залучені жінки мали інформування щодо модифікації способу життя, дієтичного харчування та режиму фізичних навантажень. Виконання проведених досліджень було реалізовано в декілька етапів: спочатку було проведено верифікацію клінічних діагнозів, визначення порушень метаболізму, проведено аналіз рентгенологічних змін колінних суглобів, проведення біохімічних та імуноферментних досліджень, далі було проведене динамічне спостереження, що включало оцінку клінічних симптомів та дослідження основних біохімічних показників сироватки крові на фоні проведення комплексної терапії та аналіз її результатів.

Середня тривалість відсутності менструацій достовірно ($p < 0,001$). переважала лише серед жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА, ніж в групі контролю. За результатами опитування, частота нейровегетативних симптомів клімаксу серед пацієнток груп дослідження достовірно не різнилася ($\chi^2 = 4,501$; $p = 0,212$), а за частотою наявності психоемоційних симптомів клімаксу групи були зіставні ($\chi^2 = 2,599$; $p = 0,458$). В той же час розподіл метаболіко-ендокринних симптомів показав достовірний зв'язок з групами дослідження ($\chi^2 = 88,182$; $p < 0,001$). Так, жінки з наявністю цукрового діабету в обох досліджувальних групах з даною патологією у 100,0% випадків відмітили наявність симптомів даного симптомокомплексу клімаксу.

В проведеному дослідженні було виявлено переважання менопаузального індексу у жінок із ізольованими ОА і ЦД-2 та при їх коморбідному поєднанні на відміну від жінок контрольної групи. Було встановлено, що тривалість менопаузи значно переважає у жінок із ЦД-2 та особливо у хворих із коморбідним його перебігом із ОА порівняно із хворими з ОА та особами групи контролю.

При оцінці антропометричних вимірів жінок було відзначено, що вага жінок з коморбідним перебігом достовірно ($p = 0,001$) переважала відповідний показник групи контролю. Відповідна тенденція спостерігалася відносно середніх значень ІМТ. Достовірно вищий середній ІМТ був серед жінок 3 групи, ніж в контролі: відповідно $31,0 \pm 5,1$ кг/м² та $26,0 \pm 2,9$ кг/м². У жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА лише 9,7% мали нормальну масу тіла; 41,9% — надмірну; 25,8% та 22,6% жінок даної групи мали відповідно ожиріння I ст. та ожиріння II ст. Достовірно не різнилися середні значення ОТ між пацієнтками 1, 2 та контрольної групи. В той же час пацієнтки 3 групи з ЦД-2 та ОА мали достовірно більший обвід талії, ніж жінки групи контролю (відповідно $93,5 \pm 12,2$ см та $81,7 \pm 10,6$ см, $p = 0,001$). Відношення ОТ/ОС достовірно ($p = 0,001$) переважало в усіх досліджувальних групах порівнянно зі значенням в групі контролю. Підвищення показників ІМТ та відношення ОТ/ОС можуть бути віднесені до факторів ризику розвитку та прогресування ОА при ЦД-2, а також є несприятливим фактором для перебігу ЦД-2.

В залежності від типу ЦД, стану компенсації вуглеводного обміну, ступеня тяжкості та наявності пізніх ускладнень ЦД, у жінок відзначалися характерні основні клінічні симптоми ЦД.

Всі пацієнтки за наявності ЦД-2 мали ознаки субкомпенсації ЦД. За ступенем тяжкості ЦД кількісні показники частоти виявлення ЦД середньої тяжкості у жінок 1 та 3 групи були співставні. Тяжкий перебіг ЦД спостерігався у 65% пацієток 1 групи та у 68,8% хворих жінок 3 групи поєднаної патології ЦД-2 та ОА. За частотою наявності діабетичної нейропатії та діабетичної мікроангіопатії групи жінок з ЦД-2 та ЦД-2+ОА були співставні.

Аналізуючи всі показники вуглеводного обміну обстежаних жінок можна узагальнити, що результати глікемічного профілю у жінок 1 та 3 груп були співставні в усі контрольні точки вимірювання. Індекс НОМА достовірно переважав в 1 групі, порівняно з пацієнтами 2 групи та групи контролю ($p < 0,001$). Достовірне переважання також було відмічено між значеннями 2, 3

груп та КГ ($p < 0,001$). Закономірно вищі рівні глюкози натщесерце були визначені у жінок з ЦД-2 ніж в групі ОА та контролі. При цьому рівні глюкози в 1 та 3 групах були співставні ($p = 0,418$). Подібна тенденція відмічалася й відносно рівнів глікозильованого гемоглобіну, при чому серед жінок з супутнім ОА показник був вищий, ніж у жінок з моноперевігом ЦД-2 ($p = 0,002$).

Найнижчі рівні *інсуліну* було отримано в групі контролю, показник склав $6,7 \pm 2,8$ мМО/мл. Найвищі рівні гормону було отримано у жінок 3 групи з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА% $34,3 \pm 13,1$ мМО/мл ($p < 0,001$). Варто зазначити, що при міжгруповому порівнянні рівні зазначеного гормону достовірно різнилися, окрім середніх значень 1 та 3 груп ($p = 0,431$).

При вивченні показників *ліпідного обміну* обстежаних жінок в пре- та постменопаузі було виявлено, що майже в півтора рази більшим був рівень ЗХ у жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА ($p < 0,001$). Рівні тригліцеридів були співставні в досліджуваних групах порівняння, проте достовірно переважали над середніми показниками групи контролю. Аналогічне стосувалось щодо отриманих показників ЛПВЩ ($p < 0,001$).

Щонайменше в 2 рази нижчими були середні рівні ЛПДНЩ в групі контролю, ніж в групах порівняння. Найвищі значення показнику КА відмічалися у жінок з ізольованим перебігом ЦД-2 та ізольованим перебігом ОА ($p < 0,001$), а серед жінок з коморбідним перебігом 3ї групи середні показники КА достовірно ($p < 0,001$) майже вдвічі переважали контрольні.

Проводячи оцінку структурно-функціонального стану коліних суглобів у жінок з ОА та при поєднанні з ЦД-2 було відзначено, що отримані нами дані підтверджують той факт, що ЦД-2 обтяжує перебіг ОА. Наявність ЦД-2 призводить до посилення больового синдрому, погіршення функції суглобів, а також до більш виразних сумарних проявів ОА.

Найбільш характерною ознакою ОА була наявність болі після навантаження, яка відмічалась в усіх хворих на ОА. Крепітація під час руху була характерна для 15% жінок групи ізольованого перебігу ОА, та 15,6%

пацієнок групи коморбідної патології. Ранкова скутість у суглобах тривалістю до 30 хвилин відмічена більшістю всіх пацієнок, що мали ОА, але найбільшим цей показник був у 3 групі поєднаної патології – 70,3%.

Третина жінок з ізольованим перебігом ОА зазначила відсутність обмежень рухливості у суглобах. Серед пацієнок з поєднаним перебігом ЦД-2 та ОА даний показник був майже в 1,5 рази меншим. Структура сили болю відрізнялася в 3 групі коморбідності ОА та ЦД-2. Усі пацієнтки даної групи мали біль в суглобах різного ступеню, з переважанням помірного та значної сили болю. Визначена структура больового синдрому достовірно ($\chi^2 = 9,920$, $p = 0,019$) залежала від групового розподілу. Жінки із наявним підтвердженим синовітом відмітили специфічний характер болю: помірний біль виникав найчастіше одразу після опори на ногу. Такий «стартовий» біль не зникав повністю у стані спокою.

Розглядаючи дані проведеного анкетування за допомогою опитувальників (ВАШ, WOMAC) було відзначено, що середня довжина ВАШ в стані спокою у жінок з супутнім перебігом ЦД-2 та ОА достовірно ($p = 0,002$) переважали відповідний показник жінок з моноперебігом ОА. В той же час не було визначено достовірної різниці в довжині під час навантаження, за вираженістю болю, скутістю за WOMAC. Треба зазначити, що поєднання ОА з ЦД-2 значуще впливає на збільшення значень функціональної недостатності суглобів за шкалою WOMAC ($p=0,001$) та сумарного балу за шкалою WOMAC ($p=0,002$).

Ми провели оцінку даних рентгенологічного дослідження коліних суглобів у жінок з ОА і відмітили наявність характерних рентгенологічних змін при ОА, які проявлялися звуженням суглобової щілини, кістковими крайовими розростаннями, субхондральним остеосклерозом. Також було проведено обстеження на наявність необов'язкових рентгенологічних симптомів (кіст, підвивіхів, вивіхів та ерозій). Для визначення рентгенологічних змін і ступеня виразності ОА використовувалась

класифікація Kellgren и J. Lawrence, яка оцінює ступінь виразності основних рентгенологічних ознак ОА.

Було визначено кількісне переважання в структурі рентгенологічної стадії ОА жінок з 2 та 3 стадіями ОА в групі ОА та ОА+ЦД-2, та загалом за частотою групи були співставні ($\chi^2 = 3,016$; $p = 0,389$). Серед жінок з моноперемігом ОА превалювала частка одиничних остеофітів, в той же час у жінок з патологією поєднання ЦД-2 та ОА було визначено множинні остеофіти. Частотний аналіз визначив достовірну різницю розподілу даного рентгенологічного симптому між групами дослідження ($\chi^2 = 7,621$, $p = 0,022$). Звуження суглобової щілини різного ступеню було визначено з майже однаковою частотою серед груп пацієток з ОА ($\chi^2 = 1,458$, $p = 0,692$). Частоти наявності субхондрального склерозу були співставні ($\chi^2 = 0,303$, $p = 0,582$).

За останніми світовими дослідженнями було виявлено значну роль порушень метаболізму субхондральної кістки у розвитку ОА, тому нами було оцінено рівні остеоасоційованих елементів (Са, Р). Було виявлено, що рівні кальцію достовірно переважали серед жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА порівняно з жінками з моноперемігом ОА ($p = 0,004$), а в контрольній групі рівні фосфору були достовірно вищими за відповідний показник у жінок 3ї групи ($p = 0,001$).

В усіх групах пацієток постменопаузального віку було проведено визначення специфічних для дослідження маркерів в сироватці крові для визначення концентрації естрадіолу, інсуліну, вісфатіну та гомоцистеїну.

Для пошуку нових маркерів ранньої діагностики ОА в постменопаузі та створення прогностичної моделі нами було обрано два специфічні маркери – вісфатін та гомоцистеїн. На сьогодні сигнальні механізми дії вісфатіна вивчені недостатньо в першу чергу тому, що до сих пір не ідентифікований специфічний для нього рецептор, але багато науковців наполягають, що свою дію вісфатін провадить саме через інсуліновий рецептор. На початку дослідження ми прогнозували, що жінки з ЦД-2 на тлі абдомінального ожиріння будуть мати підвищенні рівні вісфатіну. Але з огляду на існуючі

світові дані про збільшення синовіальної продукції вісфатіна в ферментативно активній формі та його прозапальну активність, ми припустили, що вісфатін, присутній в суглобі при ОА, походить головним чином з синовіума і діє на сусідній хрящ і субхондральну кістку паракрінним шляхом.

В свою чергу гомоцистеїн в той же час, потрапляючи в кровотік, може спричиняти свою токсичну дію і, як відомо, сьогодні виступає в якості маркера багатьох інших хронічних захворювань. Не викликає сумнів, що гіпергомоцистеїнемія вносить великий вклад в супровід проявів ЦД-2 у вигляді посилення протікання діабетичної нефропатії, ретинопатії і макросудинних ускладнень. Але аналізуючи літературні джерела, нами було відзначено, що гіпергомоцистеїнемія є вікасоціюваною та гендерозалежною патологією. Зокрема, відомо, що рівень гомоцистеїну зростає з віком, а в жінок швидкість цього наростання вища, ніж у чоловіків. Для виявлення можливих кореляційних зв'язків ми вимірювали рівень естрадіолу в сироватці обстежених пацієнток. Можливі дії гомоцистеїну на процеси ремоделювання кістки, вплив на кістковий матрикс, міцність та щільність кісток, біомеханіку кістки в даний час є суперечливими, та потребують подальшого вивчення.

Чимало авторів в різний час в своїх дослідженнях виявили порушення кобаламінового обміну при ЦД-2, пояснюючи це явище прийомом такого цукрознижуючого препарату, як метформін, який є препаратом першої лінії терапії ЦД-2, сповільнюючи всмоктування глюкози зі стінки кишечника, та разом із цим, метформін може призводити до порушення мікрофлори кишечника і мальабсорбції вітаміну B_{12} , який в свою чергу є важливим кофактором в процесах обміну гомоцистеїну. Тож ми прослідкували в зарубіжній і українській літературі дані дослідників останніх кількох років, які демонструють кореляцію між гіпергомоцистеїнемією і дефіцитом вітаміну B_{12} з виразністю проявів ЦД-2. Розуміючи відомий негативний вплив, який гомоцистеїн надає іншим системам, перед нами вставали питання про те, чи є

гомоцистеїн безневинним свідком, який ми можемо використовувати для передбачення ОА, або він грає безпосередню роль в заподіянні цієї патології.

В проведеному нами дослідженні було зафіксовано кількісно найнижчі рівні вісфатину були зареєстровані серед жінок контрольної групи ($1,8 \pm 0,5$ нг/мл). Більш високий рівень було визначено серед жінок з моноперебігом ЦД-2 ($3,9 \pm 1,2$ нг/мл). Жінки з моноперебігом ОА показали більш вищі середні значення даного біомаркери: $4,2 \pm 1,1$ нг/мл. *Найвищий рівень вісфатину* було зареєстровано серед жінок з супутнім перебігом ЦД-2 та ОА ($5,5 \pm 1,0$ нг/мл).

Найнижчий рівень гомоцистеїну було отримано серед жінок групи контролю ($7,8 \pm 2,2$ ммоль/л), цей показник був достовірно нижчий, ніж в усіх групах порівняння. Майже в півтори рази вищим виявився рівень біомаркери у жінок з моноперебігом ОА ($12,5 \pm 2,3$ ммоль/л). Серед жінок з моноперебігом ЦД-2 показник був вдвічі вищим за групу контролю, та складав $15,0 \pm 3,4$ ммоль/л ($p < 0,001$). *Найвищим* із майже чотирикратним переважанням відносно контролю, був рівень гомоцистеїну серед жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА ($23,6 \pm 6,1$ ммоль/л). Зазначені рівні достовірно різнилися між групами дослідження.

Слід зазначити, що рівні естрадіолу в усіх групах дослідження були співставні та достовірно не різнилися між собою.

В проведеному дослідженні достовірно констатовано ($p < 0,001$) порушення вуглеводного та ліпідного обміну у жінок в пре- та постменопаузі на тлі гіпервісфатінемії та гіпергомоцистеїнемії при ОА та ЦД-2, особливо при їх коморбідному поєднанні порівняно з групою контролю відносно здорових жінок того ж віку.

Аналізуючи наявність кореляційних зв'язків було проведено статистичну обробку отриманих даних з використанням пакета програм обробки статистичних даних версії 21 «IBM SPSS Statistics 21» (Statistical Product and Service Solutions – SPSS). Взаємозв'язок між отриманими характеристиками було визначено за допомогою коефіцієнту рангової кореляції Rho Спірмена (Spearman rank correlation R). Якщо Rho знаходився у

межах від 0 до -1,0 кореляцію вважали зворотною; якщо від 0 до 1,0 – прямою. Rho коефіцієнти від 0 до 0,3 (від 0 до -0,3) констатували наявність слабого зв'язку між досліджуваними ознаками; від 0,4 до 0,7 (від -0,4 до -0,7) – помірної сили та від 0,7 до 1,0 (від -0,7 до -1,0) – високої сили. Результат представляли у вигляді значення Rho коефіцієнту та відповідного рівня достовірності p .

За отриманими результатами показників ліпідного обміну у жінок при ЦД-2 та ОА були визначені значні рівні взаємозалежностей усіх показників ліпідного обміну: ЗХ, ТГ, ЛПВЩ та ЛПНЩ, як і ЛПДНЩ й КА, які вказували на прямі кореляційні взаємозв'язки (більшістю помірної сили) з рівнями гомоцистеїну та вісфатину в крові обстежених (більш визначні при коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА).

Було визначено наявність вірогідних прямих середньої сили взаємозв'язків рівнів вісфатину крові та гомоцистеїну у жінок 1 групи з ізольованим перебігом ЦД-2 ($r = 0,464$; $p = 0,049$), ЗХ ($r = 0,481$; $p = 0,044$), ТГ ($r = 0,568$; $p = 0,007$), ЛПНЩ ($r = 0,510$; $p = 0,045$), ЛПДНЩ ($r = 0,438$; $p = 0,031$) і КА ($r = 0,345$; $p = 0,050$). Слід вказати, що для рівнів гомоцистеїну у жінок із ЦД-2 практично за всіма кореляційними рівнями констатувалися наявні середньої сили та дещо менше вірогідні взаємозалежності. Так, рівні гомоцистеїну були взаємопов'язані зі ЗХ ($r = 0,345$; $p = 0,050$), ТГ ($r = 0,322$; $p = 0,051$), ЛПВЩ ($r = 0,227$; $p = 0,010$), ЛПНЩ ($r = 0,348$; $p = 0,040$), ЛПДНЩ ($r = 0,321$; $p = 0,030$) і КА ($r = 0,259$; $p = 0,027$).

Аналізуючи подібні кореляційні взаємозв'язки в 2 групі жінок з моноперебігом ОА було відзначено, що вісфатин на нижній межі середньої сили взаємозалежностей корелював із рівнями ЗХ ($r = 0,374$; $p = 0,045$), ТГ та ЛПВЩ (відповідно $r = 0,410$; $p = 0,045$ і $r = 0,468$; $p = 0,032$) та рівнями ЛПНЩ та ЛПДНЩ (відповідно $r = 0,405$; $p = 0,048$; та $r = 0,415$; $p = 0,042$).

В той же час рівні гомоцистеїну відзначили в переважній більшості прямі слабшої сили кореляції з показниками ліпідного обміну при

моноперебігу ОА, але достовірність отриманих результатів не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Достовірно зафіксовано, що при коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА відзначалися більші вірогідні рівні кореляційних взаємозалежностей із показниками ліпідного обміну. Так, вісфатін достовірно прямо із середньою силою корелював із рівнями гомоцистеїну ($r = 0,468$; $p = 0,012$), ЗХ ($r = 0,560$; $p = 0,013$), ТГ ($r = 0,577$; $p = 0,028$), ЛПВЩ ($r = 0,327$; $p = 0,029$), ЛПНЩ ($r = 0,573$; $p = 0,054$) і ЛПДНЩ ($r = 0,569$; $p = 0,045$) й КА ($r = 0,403$; $p = 0,042$).

При цьому, рівні гомоцистеїну крові визначили дещо менші вірогідні середньої сили кореляційні рівні взаємозалежностей із показниками ліпідного обміну жінок із ЦД-2 та ОА. Так, гомоцистеїн вірогідно прямо із середньою силою корелював із рівнями ЗХ ($r = 0,465$; $p = 0,016$), ТГ ($r = 0,402$; $p = 0,015$), ЛПВЩ ($r = 0,306$; $p = 0,012$), ЛПНЩ ($r = 0,390$; $p = 0,048$), ЛПДНЩ ($r = 0,406$; $p = 0,012$) і КА ($r = 0,306$; $p = 0,041$).

В проведеному дослідженні зафіксовані тенденції щодо наявності прямих (в переважній більшості середніх) вірогідних взаємозалежностей для рівнів вісфатину, гомоцистеїну та показників *глюкозо-інсулінового обміну* (індексу НОМА (індексу інсулінорезистентності), рівнів інсуліну та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та показників глюкози), найбільш виражених при коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА.

При коморбідному поєднанні ЦД-2 та ОА були відзначені виражено більші (переважно середньої сили) вірогідні прямі кореляційні взаємозв'язки вісфатину та гомоцистеїну із показниками вуглеводного обміну обстежених. Так, вісфатін констатував прямі переважно середньої сили кореляційні взаємозв'язки із індексом НОМА ($r = 0,300$; $p = 0,040$), рівнями інсуліну та глікозильованого гемоглобіну (відповідно $r = 0,395$; $p = 0,046$ і $r = 0,215$; $p = 0,009$) та рівнями глюкози в 6.00, 12.00 та 21.00 год. (відповідно $r = 0,374$; $p = 0,056$; $r = 0,420$; $p = 0,037$ і $r = 0,343$; $p = 0,042$).

При цьому, рівні гомоцистеїну крові з дещо нижчими кореляційними коефіцієнтами були взаємопов'язані з показниками вуглеводного обміну

пацієток: із індексом НОМА ($r = 0,290$; $p = 0,022$), рівнями інсуліну та глікозильованого гемоглобіну (відповідно $r = 0,362$; $p = 0,027$ і $r = 0,331$; $p = 0,058$) та рівнями глюкози в 6.00, 12.00 та 21.00 год. (відповідно $r = 0,364$; $p = 0,021$; $r = 0,335$; $p = 0,057$ і $r = 0,243$; $p = 0,053$).

Серед факторів, високоасоційованих зі зміною за шкали ВАШ в спокою, було визначено наявність ЦД-2, тривалість менопаузи та наявність артрозу. Так, у жінок з ЦД-2 середня довжина за шкалою ВАШ була більша на 9,708 [95,0 % ДІ 3,867–15,549] мм, $p = 0,001$. Збільшення тривалості менопаузи на 1 рік достовірно ($p = 0,017$) асоційовано зі збільшенням довжини за шкалою ВАШ в спокою на 0,871 [95,0 % ДІ 0,162–1,580] мм. Збільшення тривалості артрозу на 1 рік також визначило достовірне ($p = 0,048$) збільшення довжини на 0,675 [95,0 % ДІ 0,005–1,346] мм.

Серед досліджених біохімічних показників (вісфатін, гомоцистеїн, інсулін та естрадіол) достовірну ($p < 0,001$) асоціацію отримано між рівнями гомоцистеїну. Так, збільшення рівню гомоцистеїну на 1 ммоль/л достовірно ($p < 0,001$) асоціювалося зі збільшенням довжини за шкалою ВАШ_{в спокою} на 0,857 [95,0 % ДІ 0,514–1,201] мм. Також, за результатами множинного лінійного регресійного аналізу було виявлено, що збільшення рівню фосфору у жінок з ОА на 1 ммоль/л достовірно ($p = 0,008$) асоційовано зі зменшенням довжини за шкалою ВАШ_{спокою} на -14,441 [95,0 % ДІ -25,044–3,893] мм. При цьому, рівні ЗХ достовірно ($p = 0,020$) асоціювалися зі збільшенням довжини за шкалою ВАШ_{спокою}: 1,793 [95,0 % ДІ 0,284–3,302] мм.

Асоціації показників із біноміально залежними змінними визначали за допомогою статистичного регресійного методу шляхом обчислення β -коефіцієнтів, стандартизованих β -коефіцієнтів (відношення шансів (ВШ; Odds Ratio) та їх 95% ДІ.

Лінійний компонент рівняння біноміальної регресії для практичного застосування та розрахунку вірогідності наявності остеоартрозу сформувавши за наступною формулою:

$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n$ — рівняння лінійної регресії, де

β_0 — константа моделі (значення моделі без урахування предикторів)

β_{1-n} — вплив відповідних коефіцієнтів з 1-го до n-го

x_{1-n} — значення відповідних коефіцієнтів з 1-го до n-го

У регресійному аналізі одночасне введення змінних у математичну модель (Enter) і виключення зворотного Вальда (Backward Wald) використовувалися для отримання найбільш незалежного предиктора настання пошукового фактору. Для першого випадку всі перевірені змінні одночасно включалися в модель, щоб оцінити їх вплив на залежну змінну і вибрати найбільш важливі показники. Для другого випадку зі ступінчастої моделі виключаються змінні, які не впливали на залежну.

Для результативності моделі було розраховано показники чутливості та специфічності (Sensitivity та Specificity). Чутливість розглядалася як частка правильно визначених позитивних результатів, які були коректно опізнані. Специфічність розглядалася як частка правильно визначених негативних результатів, які були правильно розпізнані моделлю. Чутливість розраховували як відношення правильних позитивних відповідей до суми правильних позитивних і хибнонегативних відповідей. Специфічність визначалася як відношення істинно негативних відповідей до суми істинно негативних і псевдопозитивних відповідей. Результат наводився у відсотках.

Перевірка якості розробленої моделі та визначення порогового значення лінійного компоненту моделі було оцінено за допомогою ROC-аналізу (Receiver-operator curve analysis) з розрахуванням значення площі під кривою (Area Under Curve; AUC) її стандартної помилки та 95,0 % ДІ. Порогове значення було обрано як таке, що має найбільш оптимальні характеристики чутливості та специфічності.

У проведеному дослідженні порогове значення «р» приймалося рівним 0,05 ($p = 0,05$), що вказувало на точний показник достовірності «р» з трьома знаками після коми.

В побудування моделі прогнозування ризику виникнення ОА за наявності ЦД-2 було включено дві досліджувальні групи, а саме 1 група (20 жінок) з ізольованим перебігом ЦД-2 та 3 група поєднаної патології ЦД-2 та ОА (62 жінки). Загальну кількість склали 82 жінки пре- та постменопаузального віку.

Мультиваріативний логістичний регресійний аналіз показав, що серед достовірних незалежних предикторів визначаються наступні: тривалість відсутності менструацій (ВШ = 0,652 [95,0 % ДІ 0,452–0,939], $p = 0,022$), діабетична мікроангіопатія (ВШ = 28,322 [95,0 % ДІ 1,075–746,233], $p = 0,045$), ІМТ (ВШ = 2,146 [95,0 % ДІ 1,338–3,440], $p = 0,002$) та обвід талії (ВШ = 0,754 [95,0 % ДІ 0,671–0,921], $p = 0,006$). Інші фактори, які були включені до аналізу не показали достовірної асоціації з наявністю ОА у обстежених жінок (табл. 4.41). При подальшому аналізі визначено достовірну асоціацію з наявністю ОА у жінок з ЦД-2: ІМТ (ВШ = 1,875 [95,0 % ДІ 1,266–2,778], $p = 0,002$) та обводу талії (ВШ = 0,791 [95,0 % ДІ 0,690–0,905], $p = 0,001$). Так, збільшення ІМТ на 1 кг/м² достовірно асоціюється майже з двократним збільшенням шансу наявності ОА за ЦД-2. При цьому, збільшення обводу талії на 1 см достовірно асоційовано зі зменшенням шансу наявності ОА за ЦД-2 на 21,9 %.

Так, достовірну асоціацію з наявністю ОА визначили рівні глюкози (ВШ = 0,615 [95,0 % ДІ 0,425–0,890], $p = 0,010$) та глікозильованого гемоглобіну (ВШ = 2,423 [95,0 % ДІ 1,359–4,318], $p = 0,003$); значення КА (ВШ = 2,818 [95,0 % ДІ 1,092–7,274], $p = 0,032$). На межі встановленого рівня достовірності отримано асоціацію гемоглобіну з наявністю ОА: ВШ = 1,060 [95,0 % ДІ 0,994–1,130], $p = 0,076$. При застосуванні методу зворотного виключення Вальда було визначено достовірний вплив рівнів глюкози натщесерце та глікозильованого гемоглобіну: відповідно ВШ = 0,623 [95,0 % ДІ 0,458–0,847] ($p = 0,003$) та ВШ = 2,514 [95,0 % ДІ 1,519–4,162] ($p < 0,001$). На межі достовірності виявився вплив рівню ЛПДНЩ: ВШ = 0,383 [95,0 % ДІ 0,131–1,117], $p = 0,079$. Достовірна асоціація зберіглася відносно КА: ВШ = 1,797

[95,0 % ДІ 1,045–3,092], $p = 0,034$. Також на межі достовірності виявився вплив рівню фосфору: $ВШ = 0,059$ [95,0 % ДІ 0,003–1,159], $p = 0,063$.

Для підвищення точності прогностичної моделі було вирішено оцінити та додати показники сироваткових маркерів, які можуть бути пов'язані з наявністю ОА у обстежених жінок з ЦД-2 (вісфатін, гомоцистеїн та інсулін).

При одночасному аналізі усіх вивчених маркерів достовірними предикторами виявилися рівні вісфатину та гомоцистеїну: відповідно $ВШ = 4,046$ [95,0 % ДІ 1,498–10,923] ($p = 0,006$) та $ВШ = 2,406$ [95,0 % ДІ 1,390–4,166] ($p = 0,002$). Зазначені два маркери високоасоційовані з наявністю ОА у обстежених жінок.

Таким чином, в проведеному дослідженні було встановлено, що достовірними предикторами наявності ОА у жінок пре- та постменопаузального віку з ЦД-2 можуть бути ІМТ ($ВШ = 8,315$ [95,0 ДІ 1,421–48,652], $p = 0,019$), обвід талії ($ВШ = 0,455$ [95,0 % ДІ 0,236–0,877], $p = 0,019$), ЛПДНЩ ($ВШ = 0,025$ [95,0 % ДІ 0,001–0,887], $p = 0,043$); рівень вісфатину ($ВШ = 32,293$ [95,0 % ДІ 1,801–579,066], $p = 0,018$) та рівень гомоцистеїну (95,0 % ДІ 3,620 [95,0 % ДІ 1,332–9,822], $p = 0,012$).

$$Y = -22,244 + [\text{ІМТ, кг/м}^2 \times 2,118] - [\text{Обвід талії, см} \times 0,788] - \\ - [\text{ЛПДНЩ, ммоль/л} \times 3,683] + [\text{Вісфатін, нг/мл} \times 3,475] + \\ + [\text{Гомоцистеїн, ммоль/л} \times 1,286]$$

Ефективність моделі показала високі рівні чутливості та специфічності: відповідно 96,8 % та 90,0 %. Значення AUC становило $0,992 \pm 0,006$ [95,0 % ДІ 0,979–1,000], $p < 0,001$. За даними ROC-аналізу було визначено оптимальне граничне значення коефіцієнта розробленої моделі на рівні 0,7900, за якого показники ефективності моделі становили: чутливість — 95,2 %; специфічність — 95,0%.

Для оптимізації лікування жінок в пре- та постменопаузі на ЦД-2 типу та ОА було запропоновано схему терапії, що включала використання α -ліпоєвої кислоти, дієтотерапію. Доцільність корекції схем терапії доведено шляхом визначення динаміки рівня вісфатину, гомоцистеїну, параметрів вуглеводного і ліпідного обміну та результатів анкетування у пацієнок з ЦД-2 типу та ОА. Лікування пацієнок з коморбідною патологією проводили відповідно до клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ОА згідно з наказом МОЗ № 676 від 12.10.2006 р., а лікування ЦД-2 – ґрунтуючись з наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. Добова доза АЛК становила 600 мг протягом 12 тижнів.

Визначення ефективності лікування препаратом АЛК здійснювалось на підставі встановлення параметрів вуглеводного та ліпідного обміну, рівня інсуліну, вісфатину та гомоцистеїну, даних анкетування ВАШ_{в спокої}, ВАШ_{навантаження} та балів WOMAC. Дослідження було проведене в динаміці для 62 жінок 3 групи коморбідної патології ЦД-2 та ОА. Жінки були розподілені на дві групи: 1а (n=22) – пацієнтки, що приймали АЛК, та 2а (n=22) – ті, що не приймали додатково АЛК. Після 3-місячної терапії з використанням АЛК відзначено зменшення показників анкетування ВАШ (в спокої, в динаміці) та WOMAC. В лабораторних показниках було показано достовірне поліпшення показників компенсації глюкозо-інсулінового обміну та найсуттєвіші зміни визначалися у жінок, які приймали препарати АЛК.

Достовірно ($p=0,03$) зафіксовано, що в 1 групі жінок, що приймали АЛК виявлені значно знижені рівні ІРІ як порівняльно зі значенням до лікування (відповідно $31,3 \pm 13,1$ мкМО/мл та $21,5 \pm 4,4$ мкМО/мл), так і в порівнянні з групою контролю після лікування (відповідно $21,5 \pm 4,4$ мкМО/мл та $29,4 \pm 11,2$ мкМО/мл, $p=0,03$). Таким чином, можна припустити, що додавання АЛК до стандартної терапії коморбідного поєднання ЦД-2 та ОА призвело до статистично значущого збільшення кількісного показника чутливості до інсуліну, послабило інсулінорезистентність, покращуючи засвоєння глюкози клітинами.

Зміна рівня ЗХ та ТГ була статистично значущою у жінок 1ї групи з додаванням АЛК. Порівняно з показниками ЗХ до лікування ($7,2 \pm 1,8$ ммоль/л) було відзначено його вірогідне зниження до $6,35 \pm 0,4$ ммоль/л ($p=0,03$), ці ж зміни спостерігалися стосовно рівнів ТГ у 1й групі: відповідно $2,8 \pm 1,1$ ммоль/л до терапії та $2,1 \pm 0,1$ ммоль/л після неї ($p=0,04$). Беручи до уваги плейотропний ефект АЛК, порівнювались значення рівня адипоцитокіну вісфатіну, а також гомоцистеїну в досліджуваних групах.

У жінок 1ї групи відмічалось статистично значуще зменшення рівню адипокіну вісфатіну, який мав рівень до лікування в $5,5 \pm 1,0$ нг/мл і мав зниження до $5,06 \pm 1,0$ нг/мл ($p<0,001$) порівняно до та після лікування. В групі контролю також спостерігалось зниження вісфатіну, але було вище за показник в групі з додаванням АЛК (відповідно $5,37 \pm 1,3$ нг/мл у 2й групі контролю і $5,06 \pm 1,0$ нг/мл у 1й групі ($p<0,001$)). Слід зазначити, що нами було зафіксоване несуттєве зниження рівню гомоцистеїну після лікування з $23,6 \pm 6,1$ до $22,9 \pm 5,0$ ммоль/л, але цей результат не був статистично достовірний ($p>0,05$) порівняно значень з групою контролю та відповідно значень до та після терапії.

Статистично значуще зменшення вмісту вісфатіну в 1 групі з АЛК є результатом включення адапційно-компенсаторних можливостей організму, що направлені на збільшення чутливості до внутрішнього інсуліну, пригнічення активності запального процесу і зниженню ІР за допомоги властивостей АЛК.

Запропонований спосіб терапії з використанням АЛК сприяв статистично значущому покращенню стану адипоцитокінового балансу, а саме статистично значущому зниженню рівня протизапального та інсулінсенсibiliзуювального адипокіну – вісфатіну, зменшенню рівня інсуліну, покращенню параметрів вуглеводного та ліпідного обмінів, а також, послабленню клінічних проявів ОА.

Показники позитивної динаміки свідчать про доцільність використання АЛК як допоміжної терапії до схеми лікування жінок з ЦД-2 в поєднанні з ОА в пре- та постменопаузі.

Таким чином, підсумовуючи загальну концепцію проведеної роботи, можна зазначити, що в проведеному дисертаційному дослідженні було вперше визначено клінічне значення та патогенетична роль вісфатину та гомоцистеїну при коморбідних станах у жінок з ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі на підставі оцінки вуглеводного, ліпідного обмінів, кальцієво-фосфорного обміну та обміну естрадіолу, а також, антропометричних вимірів та оцінки структурно-функціонального стану суглобів для визначення предикторів розвитку ОА у жінок за наявності ЦД-2 для створення алгоритму діагностики та підвищення ефективності терапії хворих на ЦД-2 жінок в пре- та постменопаузі в поєднанні з ОА.

В роботі розширено наукові дані щодо виявлення взаємозв'язків між інсулінорезистентністю, компенсацією вуглеводного обміну, дисліпідемією, ІМТ, вираженістю проявів клімаксу, показниками морфо-функціональних змін колінних суглобів та активністю запального процесу із рівнями вісфатину та гомоцистеїну у жінок постменопаузального віку, що хворі на ЦД-2, ОА та поєднану патологію цих захворювань.

Узагальненням проведеної роботи є розробка прогностичної моделі розвитку раннього ОА на підставі визначення рівня вісфатину з одночасним дослідженням вмісту гомоцистеїну у сироватці крові, девіації яких негативно впливають на вуглеводний та ліпідний профілі, структурні та функціональні зміни суглобів у жінок з ОА та супутнім ЦД-2, що може використовуватись у якості діагностики патології та у якості критерію ефективності проведеної терапії. Створений метод прогнозування надає можливості відокремити групу жінок для застосування заходів з профілактики, збільшити ефективність діагностики, а також, прогнозувати перебіг патології у даної групи пацієток та оптимізувати тактику ведення пацієток у кожному окремому випадку, що в

загальному підсумку покращує якість життя жінок з коморбідністю ЦД-2 та ОА.

ВИСНОВКИ

1. У роботі представлено теоретичне узагальнення та обґрунтовано науково-практичне вирішення актуального завдання – вивчення клініко-амнестичних особливостей жінок в пери- та постменопаузі, особливостей змін показників ліпідного, вуглеводного обмінів, структурно-функціонального стану суглобів, клінічного значення адипокіну вісфатіну та гомоцистеїну. За допомогою визначення окремого і об'єднаного впливу факторів коморбідності при проведенні регресійного аналізу було знайдено нові предиктори та створено модель прогнозування ризику виникнення ОА у жінок в пери- та постменопаузі, що мають ЦД-2. Створена модель може бути використана для удосконалення загальної тактики введення жінок в пери- та постменопаузі з коморбідністю ЦД-2 та ОА.
2. В проведеному дослідженні достовірно констатовано порушення вуглеводного та ліпідного обміну у жінок в пре- та постменопаузі при ОА та ЦД-2, особливо при їх коморбідному поєднанні порівняно з групою контролю відносно здорових жінок того ж віку. Було встановлено, що тривалість менопаузи значно переважає у жінок із ЦД-2 та особливо у пацієнок із коморбідним його перебігом із ОА порівняно із хворими з ОА та особами групи контролю. Виявлено переважання менопаузального індексу у жінок із ізольованими ОА і ЦД-2 та при їх коморбідному поєднанні на відміну від групи контролю. Також, було відзначено переважання рівнів ожиріння, ІМТ, обвіду талії та стегна при коморбідності ОА та ЦД-2 на відміну від жінок із моноперебігом ЦД-2 та ОА, а також, контрольної групи.
3. Найвищий рівень вісфатіну було зареєстровано серед жінок з супутнім перебігом ЦД-2 та ОА ($5,5 \pm 1,0$ нг/мл). Найвищим із майже чотирикратним переважанням відносно контролю, був рівень гомоцистеїну серед жінок з коморбідним перебігом ЦД-2 та ОА ($23,6 \pm$

- 6,1 ммоль/л). Зазначені рівні достовірно різнилися між групами дослідження.
4. Констатована наявність метаболічних порушень в організмі жінок в пре- та постменопаузі під впливом ОА та ЦД-2 за вірогідним ($p < 0,001$) збільшенням рівнів гомоцистеїну та вісфатину при наявності ОА, ЦД-2 та при коморбідному їх поєднанні порівняно з рівнями відносно здорових жінок групи контролю відповідного віку. Встановлена наявність вірогідних прямих середньої сили взаємозв'язків рівнів вісфатину та гомоцистеїну з ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і КА, показниками вуглеводного обміну (із індексом НОМА, рівнями інсуліну та глікозильованого гемоглобіну, показниками глікемічного профілю) для жінок із поєднаною патологією ЦД-2 та ОА. Пряму достовірну асоціацію також було отримано відносно досліджуваних маркерів: вісфатину та гомоцистеїну (відповідно: $ВШ = 4,046$ [95,0 % ДІ 1,498–10,923], $p = 0,006$ та $ВШ = 2,406$ [95,0 % ДІ 1,390–4,166], $p = 0,002$).
 5. Розроблено прогностичну модель ризику розвитку ОА у жінок при ЦД-2 на тлі постменопаузи, до якої було включено найбільш значимі предиктори, зокрема ІМТ, обвід талії, рівні ЛПДНЩ, вісфатину та гомоцистеїну, які за даними регресійного аналізу визначили достовірну асоціацію з наявністю ОА у жінок пре- та постменопаузального віку з ЦД-2. За даними ROC-аналізу було визначено оптимальне граничне значення коефіцієнта розробленої моделі на рівні 0,7900, за якого показники ефективності моделі становили: чутливість — 95,2 %; специфічність — 95,0 %. Використання розробленої математичної моделі прогнозування ризику розвитку та прогресування ОА у пацієток з ЦД-2 та ОА сприяє поліпшенню діагностики ОА та індивідуалізації оцінки тяжкості перебігу ОА на тлі ЦД-2.
 6. Показано доцільність застосування альфа-ліпоєвої кислоти при комплексній терапії жінок в пре- та постменопаузі з ЦД-2 та ОА як додатковий компонент: через 3 місяці проведеного лікування у

залучених пацієнток було продемонстровано зниження рівню вісфатину, інсуліну, покращення параметрів ліпідного обміну та клінічних проявів ОА.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практичне значення одержаних результатів полягає в науковому доведенні клінічного значення та патогенетичної ролі вісфатину та гомоцистеїну, що сприяє підвищенню ефективності ранньої діагностики та терапії у жінок постменопаузального віку з ЦД-2 та ОА:

1. Рекомендовано проводити лабораторний моніторинг рівнів гомоцистеїну та показників метаболічних порушень, що мають позитивний взаємозв'язок з рівнем гомоцистеїну, зважаючи на те, що гіпергомоцистеїнемія є обтяжливим фактором прогресування ЦД-2 та впливає на розвиток інсулінорезистентності у жінок в пре- та постменопаузі, а також, має негативний вплив на остеокласти і остеобласти, і є причинним фактором виникнення та прогресування ОА у жінок відповідного віку на тлі ЦД-2.

2. Пацієнткам з ЦД-2 та ОА постменопаузального віку для вчасної оцінки адаптаційно-компенсаторних властивостей організму доцільно визначати рівень вісфатину та проводити моніторинг показників метаболічних порушень, які мають позитивний взаємозв'язок з рівнем вісфатину, зважаючи на те, що вісфатин впливає на розвиток інсулінорезистентності у патогенезі ЦД-2 у жінок в пре- та постменопаузі, а також, є одним із маркерів ранньої діагностики ОА у жінок відповідного віку з ЦД-2.

3. Використання створеної прогностичної моделі сприяє вчасній діагностиці та початку лікування ОА у жінок з ЦД-2 в пре- та постменопаузі. Перевищення граничного значення коефіцієнта розробленої моделі (більше 0,7900) свідчить про наявність високого ризику виникнення ОА у жінки з ЦД-2 на тлі пре- та постменопаузи.

4. Застосування запропонованої схеми комбінованої терапії з додаванням препаратів АЛК при комплексному лікуванні жінок в пре- та постменопаузі з коморбідною патологією ЦД-2 та ОА в рекомендованих дозах (600 мг перорально протягом трьох місяців) є доцільним зважаючи на збільшення

чутливості до інсуліну, зменшення клінічних проявів ОА та покращення показників обміну ліпідів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабінець Л.С. Цукровий діабет 2 типу: положення європейських протоколів щодо лікування і співпраці з пацієнтом у первинній медичній практиці. Українській терапевтичний журнал. 2020; 3: 46-51. DOI: <http://doi.org/10.30978/UTJ2020-3-46>
2. Бенца Т.М. Новые возможности патогенетической терапии остеоартроза. Українській терапевтичний журнал. 2019; 1: 87-90. DOI: <http://doi.org/10.30978/UTJ2019-1-87>
3. Виноградова О. М., Мінько Л. Ю., Слаба О. М. та інш. Гомоцистеїн як біомаркер судинної патології. Український журнал медицини, біології та спорту. 2023; 8(1): 14-17.
4. Вирва О. Обізнаність жінок у постменопаузальному періоді про розвиток ризику остеопорозу (огляд літератури). Ортопедия, травматология и протезировани. 2021; (4), 96–101. doi.org/10.15674/0030-59872020496-101
5. Гевко У. П. та ін. Цукровий діабет 2 типу та його коморбідність. Вісн. медичних і біологічних досліджень. 2020; 4(6):132–136. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11827
6. Головач І.Ю. Метаболічний фенотип остеоартриту: сучасні погляди на патогенез, механізми прогресування та підходи до лікування. Український ревматологічний журнал. 2018; №71 (1):3-8.
7. Грищенко О.В., Грищук К.А., Сторчак А.В., Васильева И.А. Терапевтические подходы к ведению пациенток с артропатией в менопаузе. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ТОВ ЮСТОН, 2015;2(36):41–46.
8. Дзюба О.М., Пазинич Л.М., Ситенко О.Р., Кривенко Є.М. Щодо питання глобального тягаря хвороб в Україні. Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;2(72):8–13. doi: 10.11603/1681-2786.2017.2.8101

9. Долженко М. М., Яковенко Л. І. Гендерні аспекти серцево-судинних захворювань. Ліки України. 2019; 8(234): 31–35. doi.org/10.37987/1997-9894.2019.8(234).187187
10. Дубкова А.Г., Крилова А.С., Цимбалюк Т.С. Сучасні аспекти лікування та моніторингу остеоартрозу кистей. Український ревматологічний журнал. 2021;№85(3): 1-9.
11. Єфіменко О. О. Менопауза. Проблема, що не втрачає актуальності : коментарій фахівця та оновлені дані «Національного консенсусу щодо ведення пацієнок у клімактерії». Репродуктивна ендокринологія. 2020;1:72–80.
12. Журавлева Л.В., Лопіна Н. Анализ эффективности применения альфа-липоевой кислоты у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска. Практикуючий лікар. 2019; (1): 31-40.
13. Журавлева Л.В., Олейник М.А. Влияние сахарного диабета 2 типа и ожирения на клинические проявления остеоартроза и связь их с цитокинами. Клин. Медицина; 2015(10):42-46.
14. Журавльова Л.В., Федоров В.О., Олійник М.О. Ураження опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет і способи їх корекції. Здоров'я України. 2017(2):51-52.
15. Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О. Основи діагностики та лікування захворювань суглобів: навч. посібник для лікарів. К.: Видавничий дім Медкнига, 2020: 42-51.
16. Журавльова Л.В., Черпіта В.О. Гормонально-метаболічний статус жінок в пре- та постменопаузі, хворих на ЦД 2 типу. Український ревматологічний журнал. 2019; №3 (81): 64-69.
17. Журавльова Л.В., Черпіта В.О. Особливості розвитку раннього остеоартрозу у жінок, хворих на ЦД 2-го типу, в пре- та постменопаузі. Ліки України плюс. 2019 №3 (39): 15-19.
18. Зайченко Г. В., Сініцина О. С., Карпенко Н. О., Риженко І. М., Стрига О.А. Розлади жіночого здоров'я внаслідок вікового дефіциту естрогенів та їх корекція (огляд літератури). Журнал НАМН України. 2019; 25(2): 211-216.

19. Залюбовська О. І., Трифонова Н. С., Крапівко С. О., Наріжна, А. В. Стан мінерального обміну та метаболічної функції кісткової тканини у хворих на цукровий діабет в поєднанні з ожирінням. Проблеми ендокринної патології. 2021; 76(2), 19-23. doi.org/10.21856/j-PEP.2021.2.03
20. Кирилюк М.Л., Атанова Я.О. Состояние гормональной функции костной ткани в постменопаузе при сахарном диабете 2 типа. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016(56):10-14.
21. Кишакевич І. Т. Природна менопауза у різні вікові періоди: якість життя і тактика лікувально-профілактичних заходів. Здоровье женщины. 2015; (4):141.
22. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. Український ревматологічний журнал. 2019; №3 (77):33-44.
23. Корж Н.А., Болховитин П.В. Диагностические критерии раннего остеоартроза коленного сустава. Здоров'я України. 2016;1:25-27.
24. Кузьменко Н.М. Фактори кардіоваскулярного ризику у жінок з остеоартритом колінних суглобів у постменопаузі. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини: матеріали міжнародної науковопрактичної конференції (м. Одеса). 2021:32–34.
25. Майдан І. С. Емоційні розлади в клімактеричному періоді. Міждисциплінарні проблеми. 2018;15. Інтернет-джерело: [https://ozdorovie.com.ua/emotsiyni-rozladi-v klimakterichnomuperiodi/#acceptLicense](https://ozdorovie.com.ua/emotsiyni-rozladi-v-klimakterichnomuperiodi/#acceptLicense)
26. Майкова Т.В., Толстикова Т.М. Провідні фактори розвитку коксартрозу у поєднанні з остеопенією у жінок. Україна. Здоров'я нації. 2021;№3(1):108-115.
27. Місюра КВ. Деякі аспекти діагностики абдомінального ожиріння в міського населення України. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017; 13(6): 429-434.

28. Орленко В. Л. Діабетичні артропатії: клінічні прояви та патогенетичні аспекти (огляд літератури та власні дослідження). Журнал НАМН України. 2019; 25(2): 178-183.
29. Павловська МО. Динаміка біохімічних показників у пацієток з клімактеричним синдромом на тлі цукрового діабету II типу під впливом комплексної терапії із застосуванням препаратів Клімакт-Хеель та Мулімен. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2018;3(5):9-21.
30. Пасієшвілі Л.М., Терешкін К.І. Прогредієнтність перебігу остеопенічного синдрому у пацієнтів з коморбідністю остеоартрозу та ожиріння. Українській терапевтичний журнал. 2018; 2: 34-39.
31. Пилипчук І., Флуд, В., Петришин З. Ендокринні зміни в клімактерії та їх вплив на функціональний стан кісткової тканини. Вісник стоматології. 2021; 115(2): 100–105. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-40-2.18>
32. Понирко А., Теслик Т., Рябенко Т. Структурно-функціональні зміни остеобластів в умовах хронічної гіперглікемії. Notes in Current Biology. 2021; 1 (1): 85-92. doi.org/10.29038/NCBio.21.1.85-92.
33. Ринчак П. І., Заїкіна Т. С., Мидловець В. О., Шишкіна С. О. Особливості перебігу полінейропатії при цукровому діабеті 2 типу під впливом терапії препаратами альфа-ліпоєвої кислоти. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячені 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, Харків, 2019; 210.
34. Романік К. О., Койро О. О. Дослідження впливу комбінації альфа-ліпоєвої кислоти та L-аргініну на перебіг цукрового діабету в експерименті. 2021; 169, доступно за посиланням: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/25801/1/169.pdf>
35. Романовський А.В. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит різного віку та статті. Український ревматологічний журнал. 2018; № 4 (74): 58-60.

36. Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В., Морозюк Д.М., Верзілов С.М. Клініко-патогенетична значущість коморбідного остеодефіциту при цукровому діабеті в жінок у період менопаузи. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(2): 124-129.

37. Соколова Л., Пушкаръов В., Ковзун О. Механізми дії метформіну за діабету та пов'язаних із діабетом патологій. Ендокринологія. 2020; 25(2): 143-149. doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-2.143

38. Татарчук Т.Ф. Від менархе до менопаузи. Репродуктивна ендокринологія. 2020; (56): 18–22. doi.org/10.18370/2309-4117.2020.56.18-22

39. Татарчук Т.Ф., Педаченко Н.Ю. Менопауза: оптимальні методи для покращення якості життя жінки. Тематичний номер «Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія». 2018;1(29):50–54.

40. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Цукровий діабет у молодих людей та дорослих [Інтернет]. 2014. Доступно: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_1021_CD1_dor/2014_1021_nakaz_CD1_dor.pdf.

41. Уніфікований клінічний протокол «Первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації по остеоартрозу». Київ–2016 <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.

42. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» [Інтернет]. 2022. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/37474-dn_1039_17_06_2022_dod.pdf.

43. Чайка К.В., Шалько М.Н., Степаненко Т.О., Загородня О. С. Особливості гормонального гомеостазу у жінок з ранньою менопаузою. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(1):199-202.

44. Чернявська І. В., Микитюк М. Р. Менопаузальний метаболічний синдром: погляд ендокринолога. Проблеми ендокринної патології. 2021; №2: 117-122.

45. Черпіта В.О. Визначення взаємозалежностей показників метаболізму глюкози та ліпідного обміну із рівнями вісфатіну у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі. Збірник тез за матеріалами конференції «Фестиваль молодіжної науки. Медицина III тисячоліття». 2022; с.142

46. Черпіта В.О. Визначення клінічних та метаболічних особливостей у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі на тлі порушень метаболізму вісфатіну. Українській терапевтичний журнал. 2021; 4: 45-50.

47. Черпіта В.О. Гіпергомоцистеїнемія як обтяжливий фактор активності остеоартрозу у жінок в постменопаузі з цукровим діабетом 2 типу. Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали VII Міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції Харків, 22-23.04.2021. с.141-142.

48. Черпіта В. О. Етичні аспекти проблеми збереження жінкою в пре- і постменопаузі працездатності завдяки ранній діагностиці інвалідизуючих ускладнень. Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки : матеріали реферативної конференції, присвяченої засновнику біоетики В. Р. Поттеру, Харків, 2019:68.

49. Черпіта В.О. Клініко-анамнестична характеристика та особливості метаболізму гомоцистеїну у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі. Українській ревматологічний журнал. 2021; 4 (86): 27-31.

50. Якименко О. О., Кравчук О. Є., Коломієць С. М., Богдан Н. М. *Optymizatsiia Kompleksnoho Likuvannia iz Zastosuvanniam Preformovanykh Faktoriv u Zhinok u Postmenopauzalnomu Periodi, Khvorykh na Osteoartroz Kolinykh Suhlobiv.* World Science. 2019; 11(51):47-51. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30112019/6776

51. Afifi AE-MA, Shaat RM, Gharbia OIM, Boghdadi Y EL, Eshmawy MM EL, El-Emam OA. Osteoarthritis of knee joint in metabolic syndrome. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2018;37(10):2855–61. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4201-4>

52. Ahmad VN, Mohd A, Ruslan NB, Zain M, Maa R, Aizat M, Rahim A. Pathogenesis of atherosclerosis and alpha lipoic acid as a potencial therapeutic agent against atherosclerosis. *Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*. 2020;23(2):42-48.

53. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, Mobini M, Lankarani KB, Moosazadeh M et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition & Metabolism*. 2018;15:39. doi.org/10.1186/s12986-018-0274-y

54. Alenazi A.M., Alshehri M.M., 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. 2020; SR 10(3985). doi.org/10.1038/s41598-020-60989-1

55. Alma A, Marconi GD, Rossi E, Magnoni C, Paganelli A. Obesity and Wound Healing: Focus on Mesenchymal Stem Cells. *Life*. 2023; 13(3):717. <https://doi.org/10.3390/life13030717>

56. Alva P. et al. Correlation of Body Mass Index with Lipid Profile and Estradiol in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *International J. of Current Research and Review*. 2021;13(1):107–110. doi: <http://dx.doi.org/10.31782/IJCRR.2021.13107>

57. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):64–74.

58. Argyrou C, Karlafti E, Lampropoulou-Adamidou K, Tournis S, Makris K, Trovas G, Dontas I, Triantafyllopoulos IK. Effect of calcium and vitamin D supplementation with and without collagen peptides on bone turnover in

postmenopausal women with osteopenia. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020; 20(1):12-17.

59. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B. et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101:1754–1761.

60. Asimwe D., Mauti G. O. <mailto:https://orcid.org/0000-0001-9288-8198>, Kiconco R. Prevalence and Risk Factors Associated with Type 2 Diabetes in Elderly Patients Aged 45–80 Years at Kanungu District. *J. of Diabetes Research.* 2020;20. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5152146>

61. Askari A, Arasteh P, Homayounfar R, Naghizadeh MM. The role of adipose tissue secretion in the creation and pain level in osteoarthritis. *Endocrine regulations.* 2020; 54(1): 6–13. doi:10.2478/enr-2020-0002

62. Askari A, Ehrampoush E, Homayounfar R, Bahramali E, Farjam M. Serum insulin in pathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Med Hypotheses.* 2017; 99: 45–46.

63. Aslfalah H, Jamilian M, Ansarihadipour H, Abdollahi M, Khosrowbeygi A. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on the lipid profile and lipid ratios in women with gestational diabetes mellitus: A clinical trial study. *International Journal of Reproductive BioMedicine.* 2020;18:1029-1038. doi.org/10.18502/ijrm.v18i12.8024

64. Azamar-Llamas D, Hernández-Molina G, Ramos-Ávalos B et al. Adipokines Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2017; 5468023:1–26. doi: 10.1155/2017/5468023.

65. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *International J. of Molecular Sciences.* 2020; 21(4):1421. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041421>

66. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage;* 2019; 27 (11): 1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.

67. Barbour K.E., Helmick C.G., Boring M., Brady T.J. Vital Signs: Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation—United States, 2013–2015. *MMWR. Morb. Mortal.* 2017; 66, 246–253.
68. Bawah A. T. et al. Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus / *Lipids Health Dis.* 2019; 18:221. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1169-2>
69. Belenska-Todorova L, Zhivkova R, Markova M, Ivanovska N. Follicle stimulating hormone and estradiol alter immune response in osteoarthritic mice in an opposite manner. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 2021; 35: 2–9. DOI: 10.1177/20587384211016198
70. Belluzzi E, Hamza El H, Granzotto M et al. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. *J Cell Physiol.* 2017; 232(8): 1971–1978. doi:10.1002/jcp.25716.
71. Bitto A. et al. Visfatin correlates with hot flashes in postmenopausal women with metabolic syndrome: effects of genistein. *Endocrine.* 2017;55:899–906. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0968-8>
72. Boccardi V, Taghizadeh M, Salek M, Sadegh J. Blood pressure lowering effects of alpha-lipoic acid supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arterial Hypertension* 2021;25(1):29-38. doi: 10.5603/AH.a2021.0001.
73. Bozidarka L. et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Current Medicinal Chemistry.* 2019; 26;16 (14):2948–2961. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867325666180313105949>
74. Brentano T. F. et al. Causal Factors for Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Mendelian Randomization Study in the UK Biobank / 2019. Vol. 71, Iss. 10. P. 1634–1641. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40928>
75. Brophy R. H., Fillingham Y. A. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2022; 30(9): e721-e729(9)

76. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.*; 2019; pii: S0049–0172 (19): 30043–30045. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.

77. Buyukaydin B, Guler EM, Karaaslan T, Olgac A, Zorlu M, Kiskac M, et al. Relationship between diabetic polyneuropathy, serum visfatin, and oxidative stress biomarkers. *World J Diabetes.* 2020 Jul 15;11(7):309–21. Doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i7.309>

78. Cannata F, Vadalà G, Ambrosio L, Napoli N, Papalia R, Denaro V, Pozzilli P. Osteoarthritis and type 2 diabetes: From pathogenetic factors to therapeutic intervention. *Diabetes Metabolism.* 2019; 36(3): e3254. doi.org/10.1002/dmrr.3254

79. Corciulo C, Scheffler JM, Humeniuk P, Pons ADC, Stubelius A et al. Physiological levels of estradiol limit murine osteoarthritis progression. *Journal of Endocrinology.* 2022; 255: 39–45

80. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29, 214–222.

81. Catherine S., Narayanan N., Binu J., Rajmohan P. Prevalence and Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus among Adults in a Rural Area of Thrissur, Kerala (Type 2 Diabetes among Adults in Rural Thrissur, Kerala). *JMSCR* 2017;5(9):28303–28310.

82. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020. URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>. Accessed December 22, 2020

83. Charlesworth J., Fitzpatrick J., Perera N.K.P. et al. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019; 20:151. doi.org/10.1186/s12891-019-2525-0

84. Cheleschi S. et al. MicroRNA-34a and MicroRNA-181a Mediate Visfatin-Induced Apoptosis and Oxidative Stress via NF- κ B Pathway in Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Cells*. 2019; 8 (8):874. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8080874>

85. Chen P., Hou X., Hu G. et al. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a favorable adipose depot for diabetes? *Cardiovasc. Diabetol*. 2018;17 (1):93. doi: 10.1186/s12933-018-0734-8

86. Cherpita V. Influence of hypervisfatinemia on the expression of metabolic disorders in women in pre-menopause, patients with type 2 diabetes mellitus. *Збірник тез за матеріалами конференції «International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC - 2021»*. 2021; с.81-82.

87. Chhezom K., Arslan M. I., Hoque M. M., Biswas S. K. Biomarkers of cardiovascular and metabolic diseases in otherwise healthy overweight subjects in Bangladesh. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev*. 2017; 11:381–S384.

88. Chow C. K. et al. Availability and affordability of essential medicines for diabetes across high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective epidemiological study. *Lancet Diab Endocrinol*. 2018; 6(10): 798–808.

89. Christianty FM, Suharjono, Susilo I, Khotib J. Preventive Effects of Alpha-Lipoic Acid on LipopolysaccharideInduced Endothelial Dysfunction in Rats. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019;6(2):124-130.

90. Chrysant S. G., Chrysant G. S. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018; 16 (8): 559–565. doi: <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1497974>

91. Cıkım G., Veranyurt Ü., Evaluation of Homocysteine and Vitamin D Levels in Osteoarthritis Patients. *Medical Sciences*. 2021; 16(2):68–73. doi: 10.12739/NWSA.2021.16.2.1B0109.

92. Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ et al. Obesity, metabolic syndrome, and musculoskeletal disease: common inflammatory pathways suggest a central role for loss of muscle integrity. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9:112.

93. Courties A., Sellam J., Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Curr. Opin Rheumatol.* 2017; 29: 214–222.
94. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2019; 86(6):725-730, doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
95. Cowie C. C., Casagrande S. S., Geiss L. S. Prevalence and Incidence of Type 2 Diabetes and Prediabetes. In: *Diabetes in America*. 3-rd ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), Bethesda (MD), 2018.
96. Culvenor AG, Felson DT, Wirth W, Dannhauer T, Eckstein F. Is local or central adiposity more strongly associated with incident knee osteoarthritis than the body mass index in men or women? *Osteoarthr Cartil.* 2018 Aug;26(8):1033–7. Doi: 10.1016/j.joca.2018.05.006
97. Dakroub A, A. Nasser S, Younis N, Bhagani H, Al-Dhaheer Y, Pintus G, Eid AA, El-Yazbi AF, Eid AH. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells.* 2020; 9(11):2444. <https://doi.org/10.3390/cells9112444>
98. Dambala K, Vavilis D, Bili E, Goulis DG, Tarlatzis BC. Serum visfatin, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2017, 33:529–533.
99. Dawson LP, Fairley JL, Papandony MC, Hussain SM, Cicuttini FM, Wluka AE. Is abnormal glucose tolerance or diabetes a risk factor for knee, hip, or hand osteoarthritis? A systematic review *Semin Arthritis Rheum.* 2018; doi:10.1016/j.semarthrit.2018.02.008
100. Derkach K, Zakharova I, Zorina I et al. The Evidence of Metabolic-Improving Effect of Metformin in Ay/a Mice with Genetically-Induced Melanocortin Obesity and the Contribution of Hypothalamic Mechanisms to This Effect. *Plos One.* 2019;14(3):e0213779.
101. Diot M, Reverchon M, Ramé C et al. Expression and Effect of NAMPT (Visfatin) on Progesterone Secretion in Hen Granulosa Cells. *Reproduction.* 2017;150(1):53–63.

102. Disease G. B. D., Injury I., Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of Disease study 2016. *Lancet*. 2017;390 (10100):1211–1259.

103. Dragan D., Jakovljevic V., Zivkovic V., Srejovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Canadian J. of Physiology and Pharmacology*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0112>

104. Dupont J., Pollet-Villard X., Reverchon M. Adipokines in Human Reproduction. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2015;24:11–24.

105. Dworacka M., Chukanova G., Iskakova S., Kurmambayev Y., Wesołowska A., Frycz B.A., Jagodziński P.P., Dworacki G. New arguments for beneficial effects of alpha-lipoic acid on the cardiovascular system in the course of type 2 diabetes // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 117:41-47.

106. Estienne A, Bongrani A, Reverchon M, Ramé C, Ducluzeau P-H, Froment P, Dupont J. Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(18):4431. <https://doi.org/10.3390/ijms20184431>

107. Ezzati-Mobaser S. et al. The up-regulation of markers of adipose tissue fibrosis by visfatin in pre-adipocytes as well as obese children and adolescents. *Cytokine*. 2020; 134:155193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155193>

108. Fadieienko G. D., Nikiforova Ya. V., Stepanova O. V. Modern possibilities of diagnosis of visceral obesity and its practical significance. *Український терапевтичний журнал*. 2020; 2:5-13. DOI: <http://doi.org/10.30978/UTJ2020-2-5>

109. Farkhondeh T. et al. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules*. 2020; 25:5218. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25215218>

110. Ferrero S., Wittoek R., Allado E. et al. Methotrexate in Patients with Hand Erosive Osteoarthritis Refractory to Usual Treatments: A Randomized, Double blind, Placebo-controlled Trial [abstract]. *Arthr. Rheum.* 2019; 71(Suppl. 10).

111. Franco-Trepat E. et al. Visfatin Connection: Present and Future in Osteoarthritis and Osteoporosis. *J. of Clinical Medicine.* 2019; 8(8):1178. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8081178>

112. Funck-Brentano T, Nethander M, Movérare-Skrtic S, Richette P, Ohlsson C. Causal Factors for Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Mendelian Randomization Study in the UK Biobank. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1634–41. Doi: <https://doi.org/10.1002/art.40928>

113. Ganova P., Zhivkova R., Kolarov A. et al. Influence of estradiol treatment on bone marrow cell differentiation in collagenase-induced arthritis. *Inflamm.* 2020; 69: 533–539. doi.org/10.1007/s00011-020-01338-w

114. Gilmer G, Iijima H, Jackson N, Hettinger Z, Bean AC. A network medicine approach to elucidate mechanisms underlying menopause-induced knee osteoarthritis. *BioRxiv.* 2023; doi.org/10.1101/2023.03.02.530756

115. Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation, Seattle, Washington, 2017.

116. Guoli C., Kuichen Z., Liqiu L., Sheng L. I. Relevance of serum visfatin, lipoprotein-a and homocysteine in diabetic nephropathy / *Chinese J. of Biochemical Pharmaceutics* 2016; 36(6):182–184.

117. Hartley C, Folland JP, Kerslake R, Brooke-Wavell K. High-Impact Exercise Increased Femoral Neck Bone Density With No Adverse Effects on Imaging Markers of Knee Osteoarthritis in Postmenopausal Women. *JBMR Plus.* 2020; 35(1): 53-58. doi.org/10.1002/jbmr.3867

118. Haytham A, Bassiouni H, Zaky K. AB0050 detection of serum and synovial fluid levels of visfatin during flare-ups and remission of primary osteoarthritis of the knees. Abstracts Accepted for Publication. *Cytokines and inflammatory mediators.* 2019; 78(2)

119. Hindy G. et al. Cardiometabolic Polygenic Risk Scores and Osteoarthritis Outcomes: A Mendelian Randomization Study Using Data From the Malmö Diet and Cancer Study and the UK Biobank. *Arthritis & Rheumatology*. 2019; 71(6):925–934. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40812>
120. Hug C., Lodish H. F. Visfatin: A New Adipokine. *Science*. 2015;307(5708):366–367. doi: 10.1126/science.1106933
121. Hunt HB, Miller NA, Hemmerling KJ, Koga M, Lopez KA, Taylor EA, Sellmeyer DE, Moseley KF, Donnelly E. Bone Tissue Composition in Postmenopausal Women Varies With Glycemic Control From Normal Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes Mellitus. *JBMR Plus*. 2021; 36(2): 334-338.
122. IDF. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7-th edn. Belgium, 2015.
123. IDF Western Pacific. International diabetes federation. 2020. URL: <https://www.idf.org/our-network/regions-members/western-pacific/members/119-vietnam.html>. Assessed November 11, 2020.
124. Ignatiev AM, Prutiyan TL. Mathematical modeling and the structural and functional state of bone tissue in women with arterial hypertension and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9 (11);59-68.
125. Jae Jung, Cho Bang, Gwan Song. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study. 2018:32–33.
126. Jarecki J, Tomczyk-Warunek A, Wicha M, Horecka A, Blicharski R, Dobrzyński M. Fat tissue and synthesized by her adipokines as markers indicating the development and progress of osteoarthritis. *Wiad Lek*. 2020;73(9 p. I):1818-1823
127. Jinwei X, Zeyu H, Xijie Y, Li Z, Fuxing P. Clinical implications of macrophage dysfunction in the development of osteoarthritis of the knee. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2019; 46:36-44. doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.03.004
128. Jung JH, Bang CH, Song GG, Kim C, Kim JH, Choi SJ. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-

sectional study. *Menopause*. 2019; 26(6): 598-602. DOI: 10.1097/GME.0000000000001280

129. Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD⁺ in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Circ. Res.* 2018; 123:868–878.

130. Kendzerska T, King LK, Lipscombe L, Croxford R, Stanaitis I, Hawker GA. The impact of hip and knee osteoarthritis on the subsequent risk of incident diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2018; 61(11):2290–2297.

131. Kim JJ, Choi YM, Hong MA, Kim MJ, Chae SJ, Kim SM, Hwang KR, Yoon SH, Ku SY, Suh CS, Kim SH. Serum visfatin levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome and matched controls. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61: 253-260.

132. Kloppenburg M., Kroon Féline P. B., Blanco J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 2019; 78: 16–24. 10.1136/annrheumdis-2018-213826.

133. Koebnick C. et al. A diet high in sugar-sweetened beverage and low in fruits and vegetables is associated with adiposity and a pro-inflammatory adipokine profile. *Br.J. of Nutrition*. 2018;120(11):1230–1239. doi: 10.1017/S0007114518002726

134. Koka S, Xia M, Zhang C, Zhang Y, Li P-L, Boini KM. Podocyte NLRP3 Inflammasome Activation and Formation by Adipokine Visfatin. *Cell. Physiol. Biochem*. 2019; 53:355–365.

135. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*; 2020; 72(2): 149–162. doi: 10.1002/acr.24131.

136. Koltai E, Bori Z, Chabert C, Dubouchaud H, Naito H, Machida S, Davies K.J, Murlasits Z, Fry A.C, Boldogh I et al. SIRT1 may play a crucial role in overload induced hypertrophy of skeletal muscle. *J. Physiol*. 2017.

137. Kuusalo L, Felson DT, Wang N, Lewis CE, Torner J, Nevitt MC, Neogi T. Metabolic osteoarthritis – relation of diabetes and cardiovascular disease with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021; 29(2):230-234. doi.org/10.1016/j.joca.2020.09.010.
138. Lascar N. et al. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):69–80.
139. Law YY, Lin YM, Liu SC, Wu MH, Chung WH, Tsai CH, Fong YC, Tang CH, Wang CK. Visfatin increases ICAM-1 expression and monocyte adhesion in human osteoarthritis synovial fibroblasts by reducing miR-320a expression. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(18):18635-18648. doi: 10.18632/aging.103889.
140. Leena Sharma. Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med* 2021; 384:51-59. DOI:10.1056/NEJMcp1903768
141. Li J, Eriksson M, Czene K, Hall P, Rodriguez-Wallberg KA. Common diseases as determinants of menopausal age. *Hum Reprod* 2016;31:2856–2864.
142. Lin X. et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020;10:14790. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
143. Lobo R.A., Gershenson D.M., Lentz G.M. et al. Menopause and care of the mature woman: endocrinology, consequences of estrogen deficiency, effects of hormone therapy, and other treatment options. *Comprehensive Gynecology*. Elsevier, Philadelphia. 2017; 14.
144. Löffler D, Landgraf K, Rockstroh D, Schwartze JT, Dunzendorfer H, Kiess W, Körner A. METRNL decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 112- 119.
145. Lundberg I.E, Tj A, Bottai M, Werth V.P, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L, Amato A.A, Barohn R.J, Liang M.H et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *ARTHRITIS Rheumatol*. 2017; 69:2271–2282.

146. Lynskey SJ, Macaluso MJ, Gill SD, McGee SL, Page RS. Biomarkers of Osteoarthritis—A Narrative Review on Causal Links with Metabolic Syndrome. *Life*. 2023; 13(3):730. <https://doi.org/10.3390/life13030730>

147. Madjidova Y., Usmanova D. Assessment of the efficiency of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic encephalopathy in diabetes mellitus type 2. *INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL*. 2021; (1.103): 38–41. doi.org/10.22141/2224-0713.1.103.2019.158637

148. Mahajan A., Patni R. Menopause and Osteoarthritis: Any Association? *J. of mid-life health*. 2018;9(4):171–172. doi: https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_157_18

149. Mahmoudian A., Lohmander L.S., Mobasher A. et al. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee — time for action. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17: 621–632. doi.org/10.1038/s41584-021-00673-4

150. McKenzie AL, Athinarayanan SJ, McCue JJ, Adams RN, Keyes M, McCarter JP, Volek JS, Phinney SD, Hallberg SJ. Type 2 Diabetes Prevention Focused on Normalization of Glycemia: A Two-Year Pilot Study. *Nutrients*. 2021; 13(3):749. <https://doi.org/10.3390/nu13030749>

151. Mellouk N, Ramé C, Barbe A et al. Chicken Is a Useful Model to Investigate the Role of Adipokines in Metabolic and Reproductive Diseases. *Int J Endocrinol*. 2018;4579734. doi: 10.1155/2018/4579734.

152. Mobasher A, Rayman MP, Gualillo O, Sellam J, Kraan P, Fearon U. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13:302-306.

153. Mobasser M. et al. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health promotion perspectives*. 2020. Vol. 10 (2):98–115. doi: <https://doi.org/10.34172/hpp.2020.18>

154. Mora J.C., Przkora R., Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: Pathophysiology and current treatment modalities. *J. Pain Res*. 2018; 11: 2189–2196.

155. Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(1):231. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20010231>

156. Murai J., Nishizawa H., Otsuka A. et al. Low muscle quality in Japanese type 2 diabetic patients with visceral fat accumulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):112.

157. Na H, Wang R, Zheng HL, Chen XP, Zheng LY. Correlation between Insulin Resistance and Microalbuminuria Creatinine Ratio in Postmenopausal Women. *Int J Endocrinol*. 2022:9583611. doi: 10.1155/2022/9583611.

158. Nanus DE, Davis ET, Jones S. Visfatin and resistin as predictors of poor pain outcome in total hip and knee joint replacement in patients with osteoarthritis. *Endocrine Abstracts*. 2019; 65:207. DOI: 10.1530/endoabs.65.P207

159. Naot D, Musson DS, Cornish J. The activity of adiponectin in bone. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(5):486–499. doi: 10.1007/s00223-016-0216-5.

160. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. *Natl Diabetes Stat Rep*. 2017;1–20. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>

161. NCD-RisC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 populationbased studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387:1513–1530.

162. Neumann J, Hofmann FC, Heilmeyer U, Ashmeik W, Tang K, Gersing AS et al. Type 2 diabetes patients have accelerated cartilage matrix degeneration compared to diabetes free controls: data from the Osteoarthritis Initiative Osteoarthritis Cartilage. 2018; 26:751-758.

163. Nykonenko OS, Chmul KO, Nykonenko AO, Osaulenko VV, Efimenko NF. Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis. *Zaporozhye Med J*. 2018;20(1):31-5. doi: 10.14739/23101210.2018.1.121880

164. Ogurtsova K. et al. et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40–50.
165. Onyango E. M., Onyango B. M. The rise of noncommunicable diseases in Kenya: an examination of the time trends and contribution of the changes in diet and physical inactivity. *J. Epidemiol Glob Health.* 2018;8(1–2):1–7.
166. Parizad N, Baghi V, Baghban EK, Gheshlagh RG. The prevalence of osteoporosis among Iranian postmenopausal women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2019; 13(4):2607-2610, doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.036.
167. Park S, Choi NK. The relationships of blood lead level, body mass index, and osteoarthritis in postmenopausal women. *Maturitas.* 2019; 125:85-90, doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.215.
168. Parker R., Kim S. J., Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: mechanistic links and clinical considerations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15:50–59. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.116>
169. Perry D, Kolber MR, Korownyk C et al. Top studies relevant to primary care practice. *Canadian Family Physician.* 2018; 64(64):280–285.
170. Pham D-V, Park P-H. Recent insights on modulation of inflammasomes by adipokines: A critical event for the pathogenesis of obesity and metabolism-associated diseases. *Arch. Pharmacol Res.* 2020; 43:997–1004.
171. Philp AM, Butterworth S, Davis ET, Jones SW. eNAMPT Is Localised to Areas of Cartilage Damage in Patients with Hip Osteoarthritis and Promotes Cartilage Catabolism and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22(13):6719. <https://doi.org/10.3390/ijms22136719>
172. Porta S., Otero-Losada M., Kölliker Frers Rodolfo A. Cosentino vanesa, kerzberg eduardo, capani francisco. adipokines, cardiovascular risk, and therapeutic management in obesity and psoriatic arthritis. *Frontiers in Immunology.* 2021;11: 3806. doi. 10.3389/fimmu.2020.590749

173. Qi J, Ni S, Desmond A, Dong HL, Joshua J J, Macarius D, Darwin LC, Phil AH, Xuehong Z, Clinton SK, Monserrate Z, Brasky TM, Jackson R, Tinker LF, Liu S, Phillips LS, Shadyab AH, Nassir R, Bao W, Tabung FK. Insulinemic and Inflammatory Dietary Patterns Show Enhanced Predictive Potential for Type 2 Diabetes Risk in Postmenopausal Women. *Diabetes Care*. 2021; 44 (3): 707–711. doi.org/10.2337/dc20-2216

174. Rajesh G. Konnur. Osteoarthritis and Menopause. *International Journal of Orthopedic Nursing*. 2021;7(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.37628/ijorn.v7i1.1872>

175. Rogers-Soeder TS, Lane NE, Walimbe M, Schwartz AV, Tolstykh I, Felson DT et al. Association of diabetes mellitus and biomarkers of abnormal glucose metabolism with incident radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res*. 2020; 72:98-102, Doi:10.1002/acr.23809

176. Romacho T, Valencia I, Ramos-González M, Vallejo S, López-Esteban M, Lorenzo O, Cannata P, Romero A, Hipólito-Luengo AS, Gómez-Cerezo JF et al. Visfatin/eNampt induces endothelial dysfunction in vivo: A role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Sci. Rep*. 2020, 10, 1–13.

177. Saito M., Marumo K. The Effects of Homocysteine on the Skeleton. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16:554–560. doi:<https://doi.org/10.1007/s11914-018-0469-1>

178. Sasaki E, Chiba D, Ota S, Kimura Y, Sasaki S, Yamamoto Y. Reduced serum levels of anti-Mullerian hormone is a putative biomarker of early knee osteoarthritis in middle-aged females at menopausal transition. *Scientific Reports*. 2021; 11:4931 doi.org/10.1038/s41598-021-84584-0

179. Sauermilch HM, Hülser ML, Schreyäck C, Luo Y, Bozec A, Schett G, Müller-Ladner U, Neumann E. Comparison of inflammation during metabolic changes in rheumatoid and osteoarthritis mouse models. *Scientific Abstracts/ Rheumatoid arthritis - aetiology, pathogenesis and animal models*. 2020; 79(1)

180. Sauermilch HM, Hülser M-L, Schreyäck C, Luo Y, Bozec A, Schett G, Müller-Ladner U, Neumann E. Effect of high fat diet on systemic and local inflammation in the context of osteoarthritis and rheumatoid arthritis mouse models. *BMJ Journalis*. 2019; 78(1).

181. Savchenko V., Maykova T., Afanasiev S. et al. Disorders of the mineral exchange and metabolism of bone tissue as a pathogenetic basis of physical rehabilitation patients with coxartarosis. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020; 20(1), Art 65: 447-451.

182. Schmidt V, Hogan AE, Fallon PG, Schwartz C. Obesity-Mediated Immune Modulation: One Step Forward, (Th)2 Steps Back. *Front Immunol*. 2022; (13):932893. doi: 10.3389/fimmu.2022.932893.

183. Seiglie J. A., Marcus M. E., Ebert C., Prodromidis N. Diabetes Prevalence and Its Relationship With Education, Wealth, and BMI in 29 Low- and Middle-Income Countries. *Diabetes Care*. 2020; 43(4):767–775. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1782>

184. Sellam J, Rat AC, Fellahi S, Bastard JP, Sime WN, Ea HK, Chevalier X, Richette P, Capeau J, Guillemin F, Berenbaum F. Pain in women with knee and/or hip osteoarthritis is related to systemic inflammation and to adipose tissue dysfunction. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021; 51(1):129-136. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.004.

185. Sharon L., Kolasinski S.L., Neogi T. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthrit. Care Res*. 2020; 72(2): 149–162.

186. Sheikh S, Abbas H, Mirza N. Cytokine and hormonal profile in Osteoarthritis subjects. *J. Med. Sci*. 2019;27(1):38–41.

187. Shevchuk SV, Postovitenko KP, Iliuk IA, Bezsmertna HV, Bezsmertnyi YO, Kurylenko IV, et al. The relationship between homocysteine level and vitamins B12, B9 and B6 status in patients with chronic kidney disease. *Wiad Lek*. 2019;72(4):532-538. doi: 10.36740/WLek201904105

188. Shu J, Sun X, Li J et al. Serum homocysteine levels and their association with clinical characteristics of inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020; 39:3295–3302, doi.org/10.1007/s10067-020-05093-5

189. Simon C. Prevalence and Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus among Adults in a Rural Area of Thrissur, Kerala. *J Med Sci Clin Res.* 2017; Available from: http://jmscr.igmpublication.org/v5-i9/156_jmscr.pdf

190. Škovierová H., Vidomanová E., Mahmood S., Sopková J. et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(10):e1733.

191. Smaliukh O., Svitlyk H., Zaremba O., Zaremba-Fedchyshyn O. Можливості застосування альфа-ліпоєвої кислоти при серцево-судинних захворюваннях (огляд літератури і власні дані). *Практикуючий лікар.* 2022; (2-3):35-39

192. Smith AD, Refsum H. Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med.* 2021;290(4):826-854. doi: 10.1111/joim.13279.

193. Song P. et al. Therapeutic Applications of Type 2 Diabetes Mellitus Drug Metformin in Patients with Osteoarthritis. *Pharmaceuticals.* 2021;14 (2):152. doi: <https://doi.org/10.3390/ph14020152>

194. Souza LL, Guedes EP, Teixeira PF, Moreira RO, Godoy-Matos AF, Vaisman M. Serum TSH levels are associated with cardiovascular risk factors in overweight and obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2018;92:532–538.

195. Stavroula AP, Ljiljana VM, Eleftherios S, Panagiotis A, Andreas A, Dimitrios GG, Irene L. Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. *Maturitas.* 2019; 126:69-72, doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.05.003.

196. Sunhee J, Kijun L, Hyeon J. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5): 2619; doi.org/10.3390/ijms22052619

197. Szilagyi A, Waarsing J.H., Kavousi M., Meurs J.B., Bierma-Zeinstra S.M. The relationship between sex, bone and stress hormones and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 2020; 28(1): 409. doi.org/10.1016/j.joca.2020.02.639PlumX Metrics

198. Tian Y, Cui S, Guo Y, Zhao N. et al. Similarities and differences of estrogen in the regulation of temporomandibular joint osteoarthritis and knee osteoarthritis. *Histol Histopathol.* 2022; 37: 415-422. DOI: 10.14670/HH-18-442

199. Trim W, Turner JE, Thompson D. Parallels in immunometabolic adipose tissue dysfunction with ageing and obesity. *Front Immunol.* 2018; 9:169, doi.org/10.3389/fimmu.2018.00169
200. Tsai C-H. et al. Visfatin Increases VEGF-Dependent Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells during Osteoarthritis Progression. *Cells.* 2020; 9(5):1315. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9051315>
201. Tsiklauri L. et al. Visfatin in bone metabolism of osteoporosis and osteoarthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(1):A55. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-EWRR2018.114>
202. Turner R, Kerber I. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause.* 2017;24:1086-97.
203. Uson J., Rodriguez-García S.C., Castellanos-Moreira R. et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies *Annals of the Rheumatic Diseases;* 2021; 80: 1299–1305.
204. Veronese N, Cooper C, Reginster J.Y, Hochberg M, Branco J, Bruyère O, Chapurlat R, Al-Daghri N, Dennison E, Herrero-Beaumont G et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49: 9–19.
205. Wafa AM, Bakr AM, Abd El Aal I, Nagi AM. Plasma visfatin level in adult Egyptians with android obesity. *Egypt J Obes Diab Endocrinol* 2017; 3: 10-14.
206. Wallace I.J., Felson D.T., Worthington S. et al. Knee osteoarthritis risk in non-industrial societies undergoing an energy balance transition: evidence from the indigenous Tarahumara of Mexico *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019; 78: 1693–1698.
207. Wang H., Cui K., Xu K., Xu S. Association between plasma homocysteine and progression of early nephropathy in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(7):11 174–11 780.
208. Wang K, Li F, Wang C, Deng Y, Cao Z, Cui Y, Xu K, Ln P, Sun Y. Serum Levels of Meteorin-Like (Metrnl) Are Increased in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Are Associated with Insulin Resistance. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 2337-2343.

209. Wang SP, Wu PK, Lee CH, Shih CM, Chiu YC, Hsu CE. Association of osteoporosis and varus inclination of the tibial plateau in postmenopausal women with advanced osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021; 22: 223 doi.org/10.1186/s12891-021-04090-2
210. Wang Y, Meng F, Wu J. et al. Associations between adipokines gene polymorphisms and knee osteoarthritis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022; 23:166. doi.org/10.1186/s12891-022-05111-4
211. WHO. Diabetes. 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Assessed November 11, 2020.
212. WHO. The top 10 causes of death. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Assessed November 11, 2020.
213. WHO: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ Accessed December 25, 2021
214. Wnuk A. et al. Can adipokine visfatin be a novel marker of pregnancy-related disorders in women with obesity? *Obesity Reviews.* 2020; 21(7):e13022. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13022>
215. Wu CL, Kimmerling KA, Little D et al. Serum and synovial fluid lipidomic profiles predict obesity-associated osteoarthritis, synovitis, and wound repair. *Sci Repo.* 2017; 44315(4):1–11. doi: 10.1038/srep44315.
216. Wu J. H. et al. Prevalence and risk factors of osteoarthritis in patients with type 2 diabetes in Beijing, China from 2015 to 2017. *J. of Peking University. Health Sciences.* 2021;53(3):518–522. doi: 10.19723/j.issn.1671-167x.2021.03.013
217. Xi Li, Yong Zhou, Jianxiu Liu. Association Between Prediabetes and Osteoarthritis: A Meta-Analysis, *Hormone and Metabolic Research.* 2022; 54(02): 104-109.
218. Xu L, Hou WK, Xu P. Morphology characteristics of sural bean bone and it's role in knee joint diseases. *Zhongguo Gu Shang.* 2017;30(11):1074-1076. doi: 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.11.022.

219. Xu R, Yuan Z, Yang L, Li L, Li D, Lv C. Inhibition of NAMPT decreases cell growth and enhances susceptibility to oxidative stress. *Oncol. Rep.* 2017; 38: 1767–1773.

220. Zaharia O. P. et al. Reduced Muscle Strength Is Associated With Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Patients With Osteoarthritis. *The J. of Clin. Endocrinology&Metabolism.* 2021; 106(4): 1062–1073. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa912>

221. Zalaket J., Wehbe T., Jaoude E. Vitamin B12 deficiency in diabetic subjects taking metformin: a cross sectional study in a Lebanese cohort. *J. Nutr. Intermediary Metab.* 2018;11:9–13.

222. Zapata-Linares N; Eymard F, Berenbaum F, Houard X. Role of adipose tissues in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology.* 2021; 33(1):84-93, DOI: 10.1097/BOR.0000000000000763

223. Zhang S, Teo KYW, Chuah SJ, Lai SK, Lim SK, Toh WS. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. *Biomaterials.* 2019; 200:35– 40.

224. Zhang W., Huang R., Wang Y., Rao H., Wei L., Su G. L., Lok A.S. Fat accumulation, liver fibrosis, and metabolic abnormalities in Chinese patients with moderate/severe versus mild hepatic steatosis. *Hepatology.* 2019;3 (12):1585-1597. doi: 10.1002/hep4.1435

225. Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018. Vol. 14 (2): 88–98.

226. Zhu Z, Huang JY, Ruan G, Cao P, Chen S, Zhang Y, Han W, Chen T, Cai X, Liu J, Tang Y, Yu N, Wang Q, Hunter DJ, Cheng-Chung J, Ding C. Metformin use and associated risk of total joint replacement in patients with type 2 diabetes: a population-based matched cohort study. *CMAJ.* 2022; 194 (49): E1672-E1684; DOI: 10.1503/cmaj.220952

227. Zhuravlyova L., Cherpita V. Clinical significance of visfatin and homocysteine in forecasting of osteoarthritis in women of pre-and postmenopausal age with type 2 diabetes mellitus. *Світ Медицини та Біології*. 2022; 1(79): 63- 68

228. Zhuravlyova L., Cherpita, V. Determination of the relationship of visphatin and homocysteine levels with indicators of glucose metabolism and lipid metabolism in peri- and postmenopause women with type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *EUREKA: Health Sciences*, 1: 34–42

229. Zhuravlyova L., Cherpita V. The level of visfatin and indicators of carbohydrate and lipid metabolism in postmenopausal women with the combined pathology of type 2 diabetes and osteoarthritis. *Терапевтический вестник Узбекистана*. 2022; 3: 133.

ДОДАТОК А


СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР

1. Черпіта В.О. Клініко-анамнестична характеристика та особливості метаболізму гомоцистеїну у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі. Українській ревматологічний журнал. 2021; 4 (86): 27-31.
2. Черпіта В.О. Визначення клінічних та метаболічних особливостей у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі на тлі порушень метаболізму вісфатину. Українській терапевтичний журнал. 2021; 4: 45-50.
3. Cherpita V., Zhuravlyova L. Clinical significance of visfatin and homocysteine in forecasting of osteoarthritis in women of pre-and postmenopausal age with type 2 diabetes mellitus. Світ Медицини та Біології. 2022; 1(79): 63- 68.
4. Cherpita V., Zhuravlyova L. The level of visfatin and indicators of carbohydrate and lipid metabolism in postmenopausal women with the combined pathology of type 2 diabetes and osteoarthritis. Терапевтический вестник Узбекистана. 2022; 3: 133.
5. Cherpita V. Influence of hypervisfatinemia on the expression of metabolic disorders in women in pre-menopause, patients with type 2 diabetes mellitus. Збірник тез за матеріалами конференції «International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC - 2021». 2021; с.81-82.
6. Черпіта В.О. Гіпергомоцистеїнемія як обтяжливий фактор активності остеоартрозу у жінок в постменопаузі з цукровим діабетом 2 типу. Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали VII Міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції Харків, 22-23.04.2021. с.141-142.

7. Черпіта В.О. Визначення взаємозалежностей показників метаболізму глюкози та ліпідного обміну із рівнями вісфатину у жінок із цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом в пре- та постменопаузі. Збірник тез за матеріалами конференції «Фестиваль молодіжної науки. Медицина III тисячоліття». 2022; с.142
8. Cherpia V., Zhuravlyova L. Determination of the relationship of visphatin and homocysteine levels with indicators of glucose metabolism and lipid metabolism in peri- and postmenopause women with type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. EUREKA: Health Sciences, 1: 34–42;
9. Черпіта В.О. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на показники глюкозо-інсулінового, ліпідного обміну та рівень вісфатину у пацієнок постменопаузального віку з цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом. Збірник тез за матеріалами конференції «Фестиваль молодіжної науки. Медицина III тисячоліття» 13-15 лютого 2023.
10. Черпіта В.О., Журавльова Л.В. Особливості розвитку раннього остеоартрозу у жінок, хворих на ЦД 2-го типу, в пре- та постменопаузі. Ліки України плюс. 2019 №3 (39): с.15-19.
11. Журавльова Л.В., Черпіта В.О. Гормонально-метаболический статус жінок в пре- та постменопаузі, хворих на ЦД 2 типу. Український ревматологічний журнал. 2019; №3 (81): 64-69.
12. Черпіта В. О. Етичні аспекти проблеми збереження жінкою в пре- і постменопаузі працездатності завдяки ранній діагностиці інвалідизуючих ускладнень. Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки : матеріали реферативної конференції, присвяченої засновнику біоетики В. Р. Поттеру, м. Харків. 19 лютого 2019. – Харків, 2019. – С. 68.
13. Журавльова Л.В., Черпіта В.О., авторське свідоцтво ХНМУ. Прогностична модель ризику розвитку остеоартрозу у жінок хворих цукровим діабетом 2-го типу в пре- та постменопаузі. Авторське свідоцтво UA №117744 від 03.04.2023.

ДОДАТОК Б

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 117744

Науковий твір «Прогностична модель ризику розвитку раннього остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2-го типу жінок в пре- та постменопаузі»
(вид, назва службового твору)


Автор(и) **Журавльова Лариса Володимирівна, Черпіта Валентина Олександрівна**
(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать **Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022**
(повне ім'я фізичної та/або повне офіційне найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 3 квітня 2023 р.

Директор
Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»

 Олена ОРЛЮК


М.П.