

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАРЧЕНКО АНАСТАСІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 616.379-008.64-056.257-078-092-036:616.71-007.234(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОРФОГЕНЕТИЧНИХ
БІЛКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У РОЗВИТКУ ВТОРИННОГО
ОСТЕОПОРОЗУ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА
ОЖИРІННЯМ

за спеціальністю 222 «Медицина»,

галузь знань 22 «Охорона здоров'я»
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. С. Марченко

Наукова керівниця: Людмила Михайлівна Пасієшвілі,
докторка медичних наук, професорка

Харків - 2024

АНОТАЦІЯ

Марченко А. С.. Патогенетичне та клінічне значення морфогенетичних білків сироватки крові у розвитку вторинного остеопорозу у хворих з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертаційна робота на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю – 222 Медицина (22 Галузь знань «Охорона здоров'я»). Харківський національний медичний університет, Харків, 2024.

Мета роботи: підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу остеопенічних станів у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння на підставі оцінки рівнів морфогенетичних білків крові: фактору росту фібробластів 23, склеростину та хемерину.

До роботи було залучено 83 хворих на ЦД 2 типу, що мав перебіг на тлі надлишкової маси тіла (НМТ) або ожиріння. До групи зіставлення залучено 20 пацієнтів з ЦД 2 типу та нормальною масою тіла. Обидві групи хворих були тотожними за віком ($43,3 \pm 4,6$ та $44,1 \pm 2,1$ року відповідно), статтю (переважали чоловіки - 44 (53%) та 11 (55%) осіб відповідно) та тривалістю захворювання (від 1 до 13 років).

На підставі результатів опитування з'ясовано, що обтяжена спадковість визначається доволі часто як в основній групі, у якій вона більш виражена – 95%, так і в групі порівняння, де показник становив 73%. Показано, що хворі на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням мають більшу схильність до травматизації -19 % у порівнянні з показниками пацієнтів без змін ІМТ та з групою контролю. Зменшення росту на 3 см після 40 років були виявлені в усіх трьох групах, проте найбільші зміни антропометричних даних спостерігалися у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

У 79 випадках (95%) хворих основної групи було виявлено обтяжену спадковість за остеопенічними станами, причому у 36 осіб (43 %) вона була ускладнена зі сторони обох батьків. У групі порівняння означені величини становили 15 (73%) та 6 (30%) відповідно.

Також ми визначили розподіл вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) та підшкірної жирової тканини (ПЖТ) в організмі. Отримані дані показали, що вісцеральний жир у відсотковому вимірюванні випереджав відкладення підшкірного. Тобто, якщо при надлишковій вазі вміст підшкірної тканини збільшувався щодо контролю в 1,4 разу, то вісцеральна підшкірна тканина - у 1,9 разу відповідно.

Надані результати слугували підставою до визначення стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на ЦД2 типу та з ожирінням. Так, шляхом використання подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) «початкові прояви остеопенічного синдрому» (остеопенія) були встановлені у 33 (39,8%) хворих основної групи; «виражений остеопенічний синдром» (остеопороз) реєстрували у 31 пацієнта (37,3%) та зміни МЩКТ не отримали у 19 випадках (22,9%). У групі порівняння таке співвідношення відповідало 4/6/10 випадків (20%, 30% та 50%).

Для реалізації поставленої мети визначали вміст окремих активних речовин – медіаторів запалення, місцем синтезу яких, поряд з іншими клітинами та тканинами, виступає жирова компонента. Так, вміст хемерину у хворих ЦД 2 типу та зі збереженим ІМТ перевищував показник контролю у 1,2 разу, а в основній групі пацієнтів – майже у 1,5 разу, що дозволило констатувати негативний вплив ожиріння на синтез даного адипокіну. Рівень хемерину корелював зі стадією ожиріння та повільно підвищувався зі збільшенням вмісту жирової компоненти.

Визначено активність хемерину при зміні мінеральної щільності кісткової тканини, яка досліджувалася методом DEXA. Було виявлено, що як при «вираженому остеопенічному синдромі», так і при початкових змінах МЩКТ активність хемерину в основній групі та групі порівняння була вищою за контроль. Однак вміст білка не залежав від особливостей порушення архітекtonіки та складу кісткової тканини. Тобто, імовірно, адипокін хемерин бере активну участь у патогенезі метаболічного синдрому

через свою прозапальну дію та розвиток судинних ускладнень, але не впливає на МЩКТ.

Також через залучення до патології кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу було проведено вивчення вмісту фактору росту фібробластів 23 (ФРФ-23 або FGF-23), який має багатофункціональні механізми і якому притаманна регуляторна спрямованість дії на обмін речовин.

Так, при визначенні показника ФРФ-23 в обох групах досліджених було доведено підвищення його вмісту проти контролю. За наявності ЦД2 типу та ожиріння встановлена більш значна активність ФРФ-23 (майже в 11 разів проти контролю та в 2 рази проти групи порівняння), що, на нашу думку, можна пояснити додатковим залученням до процесу печінки (стеатогепатоз), підшлункової залози та саме збільшеної кількості жирової тканини – місць, де відбувається синтез означеної речовини.

Проведено визначення активності ФРФ-23 з урахуванням стадії ожиріння та визначено її залежність від ІМТ. Так, при НМТ вміст ФРФ-23 перевищував показник контролю у 9,5 рази та при ожирінні 3 ст. – в 11 разів.

Доведена залежність ФРФ-23 від тривалості анамнезу з ЦД: у разі діагностики захворювання 6-10 років та понад 10 років відбувалося збільшення ФРФ-23 у 1,1 рази порівняно з показниками тривалості цукрового діабету 2 типу до 5 років.

Активність ФРФ-23 досліджували з урахуванням змін мінеральної щільності кісткової тканини. Так, при «початкових проявах остеопенічного синдрому» вміст ФРФ-23 перевищував показник норми майже у 10 разів, а при «вираженому остеопенічному синдромі – у понад 11 разів.

Таким чином, збільшення активності ФРФ-23 у хворих на ЦД 2 типу, який має перебіг в поєднанні з ожирінням, можна розглядати як один з предикторів формування вторинного остеопорозу, а визначення його вмісту можна використовувати як маркер порушення складу кісткової тканини, а також контрольного показника при проведенні лікувальних заходів.

Порушення кісткового метаболізму при цукровому діабеті та ожирінні було підставою до визначення інших маркерів кісткової тканини, серед яких на сьогодні розглядають глікопротеїн - склеростин. При дослідженні вмісту склеростину у сироватці крові було виявлено його збільшення, як у пацієнтів основної групи у 1,6 раза, так і групи порівняння – у 1,2 раза проти контролю. Тобто перебіг ЦД 2 типу спричинює пригнічення остеокластогенезу, яке значно посилюється при приєднанні ожиріння.

При визначенні впливу стадій ожиріння на показник склеростину були отримані такі результати: при НМТ вміст склеростину перевищував показник норми у 1,4 раза; Ож.1 ст. – в 1,5, Ож.2ст. – 1,6 та Ож.3 ст. – у 1,8 раза відповідно. Проведено визначення вмісту склеростину у сироватці крові залежно від статі хворих та визначено його більший вміст у жінок, ніж чоловіків. Такі гендерні особливості, імовірно, є результатом більш раннього формування первинного остеопорозу у жінок через зміни гормонального фону при менопаузі.

З метою вивчення зв'язків між показниками МЦКТ та маркером антагоністів кісткових морфогенетичних білків склеростином проведено аналіз даних пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням різної стадії. Так, низька щільність кісткової тканини в цілому по групі супроводжувалася збільшенням вмісту склеростину у 1,6 раза, а відсутність змін при проведенні двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії – у 1,4 раза. Таким чином, активність цього глікопротеїну впливає на мінеральну щільність кісткової тканини, у такий спосіб сприяючи формуванню остеопенічних станів.

Проведений нами кореляційний аналіз дозволив виявити наявність взаємозв'язку між склеростином та ЛПНЩ ($r=+0,47$; $p<0,05$). Також виявлені сильні та середні кореляційні зв'язки між біологічними маркерами (склеростин та хемерин) та показниками вуглеводного стану (інсулін, глікемія) ($r=+0,84$; $r=+0,32$; $p<0,05$ та $r=+0,84$ $r=+0,76$; $p<0,05$), антропометричними показниками (ІМТ, ОТ/ОС, маса тіла), САТ та між ФРФ-23 та ОТ/ОС ($r=+0,74$; $p<0,05$).

Проведення дискримінантного функціонального аналізу дозволило встановити достовірність впливу рівнів склеростину, хемерину та фактора росту фібробластів 23 на зниження щільності кісткової тканини ($p < 0,05$).

На підставі визначення рівнів склеростину, хемерину та фактора росту фібробластів 23 була побудована математична модель прогнозування виникнення остеопорозу у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з ожирінням. Аналіз отриманих відношень шансів прогностичної моделі довів, що модель має прогностичні властивості.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України: Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» ХНМУ (м. Харків); Медичний центр «Клініка Святого Луки» (м. Чернівці); Військово-медичний клінічний центр Західного регіону (м. Львів); Сумську центральну районну клінічну лікарню.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ожиріння, індекс маси тіла, остеопороз, фактор росту фібробластів 23, склеростин, хемерин.

ABSTRACT

Marchenko A. S. Pathogenetic and clinical significance of serum blood morphogenetic proteins in the development of secondary osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity – Qualifying scientific work as a manuscript.

Doctoral dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – Medicine (22 «Health care») . Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2024.

The aim of the study is to improve the efficiency of diagnosis and prognosis of osteopenic conditions in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity based on the assessment of blood morphogenetic protein levels: fibroblast growth factor 23, sclerostin, and chemerin.

The study involved 83 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) that occurred against the background of excessive body weight (EBW) or obesity. The comparison group included 20 patients with type 2 diabetes mellitus and normal body weight. Both groups of patients were identical in age (43.3 ± 4.6 and 44.1 ± 2.1 years, respectively), gender (males predominated - 44 (53%) and 11 (55%) individuals, respectively), and duration of the disease (from 1 to 13 years).

Based on the survey results, it was established that a burdened heredity is determined quite often both in the main group, where it is more pronounced – 95%, as well as in the comparison group, where the indicator was 73%. It was shown that patients with type 2 diabetes mellitus combined with obesity have a greater propensity for traumatization - 19% compared with the indicators of patients without BMI changes and the control group. A decrease in height by 3 cm after the age of 40 was found in all three groups, however, the most significant changes in anthropometric data were observed in patients with type 2 diabetes mellitus.

In 79 cases (95%) of the patients in the main group, a burdened heredity for osteopenic conditions was found, wherein 36 individuals (43%) it was complicated

on the part of both parents. In the comparison group, these figures were 15 (73%) and 6 (30%), respectively.

We also determined the distribution of visceral fat tissue (VFT) and subcutaneous fat tissue (SFT) in the body. The obtained data showed that visceral fat in percentage terms surpassed the deposition of subcutaneous. That is, if with excess weight the content of subcutaneous tissue increased in relation to the control by 1.4 times, then visceral subcutaneous tissue - by 1.9 times respectively.

The provided results served as a basis for determining the state of bone mineral density (BMD) in patients with type 2 diabetes and obesity. Thus, by using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), "initial manifestations of osteopenic syndrome" (osteopenia) were established in 33 (39.8%) patients of the main group; "expressed osteopenic syndrome" (osteoporosis) was registered in 31 patients (37.3%) and changes in BMD were not obtained in 19 cases (22.9%). In the comparison group, such a ratio corresponded to 4/6/10 cases (20%, 30%, and 50%).

To achieve the set goal, the content of individual active substances – mediators of inflammation, the site of synthesis of which, along with other cells and tissues, is the fat component, was determined. Thus, the content of chemerin in patients with type 2 diabetes and preserved BMI exceeded the control indicator by 1.2 times, and in the main group of patients – almost by 1.5 times, which allowed to state the negative impact of obesity on the synthesis of this adipokine. The level of chemerin correlated with the stage of obesity and slowly increased with the increase in the content of the fat component.

The activity of chemerin was determined when changing the mineral density of bone tissue, which was investigated by the DEXA method. It was found that both in cases of "expressed osteopenic syndrome" and in cases of initial changes in BMD, the activity of chemerin in the main group and the comparison group was higher than in the control. However, the protein content did not depend on the peculiarities of architectural disturbances and the composition of bone tissue. Thus, it is likely that the adipokine chemerin actively participates in the pathogenesis of

metabolic syndrome through its pro-inflammatory action and the development of vascular complications, but does not affect BMD.

Also, due to the involvement of bone tissue pathology in patients with type 2 diabetes, the study of fibroblast growth factor 23 (FGF-23), which possesses multifunctional mechanisms and regulatory directionality in metabolic processes, was conducted.

Thus, when determining the FGF-23 indicator in both groups of subjects, an increase in its content compared to the control was proven. In the presence of type 2 diabetes and obesity, a significantly higher activity of FGF-23 was observed (almost 11 times compared to the control and 2 times compared to the comparison group), which, in our opinion, can be explained by additional involvement in the process of the liver (steatosis), pancreas, and increased amount of adipose tissue - the places where the synthesis of this substance occurs.

The activity of FGF-23 was determined taking into account the stage of obesity, and its dependence on BMI was established. Thus, in case of normal body weight, the content of FGF-23 exceeded the control indicator by 9.5 times, and in case of stage 3 obesity, by 11 times.

The dependence of FGF-23 on the duration of the history of T2D has been proven: in case of diagnosis of the disease for 6-10 years and over 10 years, there was an increase in FGF-23 by 1.1 times compared to the indicators of the duration of type 2 diabetes mellitus up to 5 years.

The activity of FGF-23 was investigated taking into account changes in bone mineral density. Thus, in case of "initial manifestations of osteopenic syndrome", the content of FGF-23 exceeded the norm almost 10 times, and in case of "expressed osteopenic syndrome" - over 11 times.

Thus, increasing the activity of FGF-23 in patients with type 2 diabetes mellitus, which is accompanied by obesity, can be considered as one of the predictors of secondary osteoporosis formation, and determination of its content can be used as a marker of bone tissue composition disturbance, as well as a control indicator in the implementation of therapeutic measures.

Disruption of bone metabolism in diabetes mellitus and obesity served as a basis for determining other markers of bone tissue, among which glycoprotein - sclerostin is currently being considered. When studying the content of sclerostin in blood serum, its increase was detected both in the main group of patients by 1.6 times and in the comparison group by 1.2 times compared to the control. Thus, the course of type 2 diabetes leads to suppression of osteoclastogenesis, which is significantly enhanced with the addition of obesity.

When determining the influence of obesity stages on the sclerostin indicator, the following results were obtained: in Normal Weight (NW), the sclerostin content exceeded the norm by 1.4 times; Obesity (Ob) stage 1 - by 1.5, Ob stage 2 - by 1.6, and Ob stage 3 - by 1.8 times, respectively. The determination of sclerostin content in blood serum depending on the gender of the patients was carried out, and its higher content in women than in men was established. These gender-specific features are likely the result of earlier formation of primary osteoporosis in women due to hormonal changes during menopause.

With the aim of studying the relationship between BMD indices and the marker of bone morphogenetic protein antagonists, sclerostin, an analysis of data from patients with type 2 diabetes and obesity of different stages was conducted. Thus, low bone mineral density across the group was accompanied by a 1.6-fold increase in sclerostin content, while no changes were observed during dual-energy X-ray absorptiometry, resulting in a 1.4-fold increase. Thus, the activity of this glycoprotein affects the mineral density of bone tissue, thereby contributing to the formation of osteopenic conditions.

The correlation analysis conducted by us allowed to identify the presence of a relationship between sclerostin and LDL ($r=+0.47$; $p<0.05$). Additionally, strong and moderate correlation links were found between biological markers (sclerostin and chemerin) and indicators of carbohydrate metabolism (insulin, glycemia) ($r=+0.84$; $r=+0.32$; $p<0.05$ and $r=+0.84$; $r=+0.76$; $p<0.05$), anthropometric indicators (BMI, WC/HC, body weight), SAT, and between FGF-23 and WC/HC ($r=+0.74$; $p<0.05$).

Conducting discriminant functional analysis allowed to establish the reliability of the influence of levels of sclerostin, chemerin, and fibroblast growth factor 23 on the decrease in bone mineral density ($p < 0.05$).

Based on the determination of levels of sclerostin, chemerin, and fibroblast growth factor 23, a mathematical model for predicting the onset of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with obesity was constructed. Analysis of the obtained odds ratios of the prognostic model demonstrated that the model possesses prognostic properties.

The main provisions and conclusions of the dissertation have been implemented into the practice of medical institutions in Ukraine: the Educational-Scientific Medical Complex "University Clinic" of Kharkiv National Medical University in Kharkiv; the Medical Center "Clinic of St. Luke" in Chernivtsi; the Military Medical Clinical Center of the Western Region in Lviv; Sumy Central District Clinical Hospital.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, obesity, body mass index, osteoporosis, fibroblast growth factor 23, sclerostin, chemerin.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Роль ожиріння та особливостей топографії жирової тканини в перебігу цукрового діабету 2-го типу / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, А. В. Загребельська, Н. В. Малик, О. В. Карая // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2021. - № 4 (48). – С. 147-150.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

2. Склеростин-залежні механізми формування остеопорозу у хворих цукровим діабетом 2 типу та ожирінням / А. С. Марченко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2023. - № 4. – С. 87-93.

3. Патогенетичне значення фактора зростання фібробластів-23 у прогнозуванні ускладнень цукрового діабету 2 типу, що перебігає в поєднанні з ожирінням / А. С. Марченко, Л. М. Пасієшвілі // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2024. - № 1(144). – С. 185-191.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

4. Вміст хемерину та особливості жирового розподілу у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння / А. С. Марченко // Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. – 2023. - № 4(13). – С. 36-41.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Марченко А. С. Ризик розвитку переломів при поєднаному перебігу остеопорозу та цукрового діабету 2 типу у жінок в менопаузальному періоді / А. С. Марченко // Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні : науково-практична конференція з міжнародною участю, Харків, 22 травня 2020 року / ХНМУ. – Харків, 2020. – С. 63–65.

6. Марченко А.С. Роль ожиріння в реалізації адипокіну хемерину у хворих на цукровий діабет 2 типу / А.С. Марченко, Л.М. Пасієшвілі // XI International scientific and practical conference «Results of modern scientific research and development», Madrid, 16–18 January, 2022. /sci-conf.com.ua – Madrid 2022. – С. 101–102.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

7. Пасієшвілі Л.М. Фактор зростання фібробластів 23 в реалізації остеопенічних станів при поєднанні ЦД 2 типу та ожиріння / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, А. В. Загребельська, О. В. Карая, В. Є. Шапкін, А. С. Літвинова // 4th International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”, Berlin, 11-13 December, 2023. / sci-conf.com.ua - Berlin. – Р. 126-128.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

8. Пасієшвілі Л.М. Вплив жирової компоненти на вміст та роль хемерину у хворих на цукровий діабет 2 типу / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, А. В. Загребельська, О. В. Карая, В. Є. Шапкін // 4th International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”, Berlin, 11-13 December, 2023. / sci-conf.com.ua - Berlin. – Р. 129-130.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

9. Пасієшвілі Л.М. Прогнозування перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих з ожирінням шляхом визначення вмісту адипокіну хемерину / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, О. В. Карая, А. В. Загребельська, В. Є. Шапкін, А. М. Літвинова // Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять треті Данилевські читання), Харків, 21-22 березня 2024. / ДУ «Інститут проблем ендокринної патології іс. В. Я. Данилевського НАМН України – Харків. – С. 76-77.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. The role of chemerin in the development of metabolic disorders and inflammatory reaction in patients with type 2 diabetes and obesity / L. M. Pasiyeshvili, A. S. Marchenko, A. K. Zhuravlyova, T. I. Viun //Deutscher Wissenschaftsherold German science herald. – 2021. - № 2. –P. 24-27.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	31
1.1 Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб.....	31
1.2 Цукровий діабет 2 типу, ожиріння та стан мінеральної щільності кісткової тканини.....	33
1.3 Склеростин та його роль у метаболізмі кісткової тканини.....	40
1.4 Фактор росту фібробластів-23 як потенційний маркер підвищеного ризику переломів.....	46
1.5 Роль хемерину у механізмах розвитку та прогресування цукрового діабету та ожиріння.....	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	58
2.1 Дизайн дослідження.....	58
2.2 Клінічна характеристика хворих.....	63
2.3 Методи обстеження.....	71
2.4 Статистична обробка результатів дослідження.....	86
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	88
3.1 Клініко-анамнестичні особливості пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з ожирінням.....	88
3.2 Вміст та роль склеростину в перебігу цукрового діабету 2 типу та формуванні ускладнень при його поєднанні з ожирінням.....	93
3.3 Вплив різних ступенів ожиріння на зміни фактору росту фібробластів 23 у хворих на цукровий діабет 2 типу	102
3.4 Особливості змін та діагностична інформативність хемерину у хворих з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням.....	108
РОЗДІЛ 4. КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ФАКТОРУ РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 23, ХЕМЕРИНУ, СКЛЕРОСТИНУ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ.....	119

РОЗДІЛ 5. МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ОСТЕОПОРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ	122
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	125
ВИСНОВКИ.....	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	141
ДОДАТОК А.....	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АТ – артеріальний тиск
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГХ – гіпертонічна хвороба
- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
- ЕКГ – електрокардіографія
- Ехо-КГ – ехокардіографія
- ЗХ – загальний холестерин
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІР – інсулінорезистентність
- ІФА – імуноферментний аналіз
- КА – коефіцієнт атерогенності
- ЛФ – лужна фосфатаза
- МС – метаболічний синдром
- МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини
- НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
- НМТ – надлишкова маса тіла
- ОБ – остеобласт
- ОКТ - обмін кісткової тканини
- ОП – остеопороз
- ОПн - остеопенія
- ОС – окружність стегон
- ОТ – окружність талії
- ОТ/зріст – співвідношення «окружність талії/зріст»
- ОТ/ОС – співвідношення «окружність талії/окружність стегон»
- САТ – систолічний артеріальний тиск
- СРП – С-реактивний протеїн
- ССЗ – серцево-судинні захворювання
- ТГ – тригліцериди
- УЗД ОЧП – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

ФРФ-23 – фактор росту фібробластів-23

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД – цукровий діабет

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

Advanced Glycation End Products, AGE - кінцеві продукти незворотного глікозування

DEXA, DXA – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія

IGF-1 - інсуліноподібний фактор росту -1

FGF23 - фактор росту фібробластів-23

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

K1 - білок Клото

NF-κB - nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B - cells

SOST – склеростин

ВСТУП

Актуальність теми. Коморбідність є загальносвітовою проблемою сучасної медичної науки та практики, яка не тільки визначає індивідуальний прогноз для хворого, а й має масштабні соціально-економічні наслідки на популяційному рівні. На сьогодні низкою науковців доведено, що переважна більшість людей з хронічними неінфекційними хворобами мають більше, ніж одне захворювання, що потребує врахування всіх взаємодіючих факторів та ризиків, а також призначення інтегрованої терапії.

У цьому напрямку активно проводяться популяційні та клінічні дослідження, формується доказова база, здійснюється опрацювання керівництв та рекомендацій щодо ведення пацієнтів з урахуванням коморбідності, постійно та активно впроваджуються новітні методики з удосконалення медичного догляду за пацієнтами, створюються реєстри пацієнтів, визначаються міжнародні шляхи співробітництва та ведеться пошук інноваційних діагностично-терапевтичних методик [1].

У 2014 році на Європейському кардіологічному конгресі (ESC) «Інновації і серце» (Innovation and the Heart) було визнано, що «найбільш смертельною комбінацією слід визначити цукровий діабет (ЦД) в поєднанні з ожирінням», чим підкреслили серйозність та безумовну необхідність більш детального вивчення означеного коморбідного стану [2].

Цукровий діабет розглядають як найактуальнішу глобальну медико-соціальну проблему сучасної системи охорони здоров'я. Згідно з даними Міжнародної діабетичної асоціації (IDF, Diabetes Atlas 9th edition) станом на 2019 рік у світі було нараховано 463 млн хворих на ЦД [3]. Ураховуючи темпи поширеності нозології, експерти ВООЗ прогнозують, що кількість таких пацієнтів до 2040 року зросте до 625 млн [4,5,6].

Цукровий діабет — це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією і є наслідком порушення секреції інсуліну, дії інсуліну або того й іншого. Хронічна гіперглікемія при діабеті пов'язана з тривалим пошкодженням, дисфункцією та недостатністю різних органів та

систем [7]. Зростання кількості хворих на ЦД пов'язують з демографічною тенденцією до збільшення очікуваності тривалості життя та особливості способу життя, які характеризуються низькою фізичною активністю та високоенергетичним споживанням їжі, сприяють зростанню захворюваності та формуванню ускладнень. Одними із таких ускладнень є остеопоротичні стани [8,9].

Остеопороз (ОП) та пов'язані з ним переломи в усьому світі являють собою важливу медико-соціальну проблему, оскільки є причиною інвалідизації і передчасної смерті [9].

Остеопороз — системне багатofакторне захворювання кісткової тканини з групи метаболічних остеопатій, характерним проявом якого є порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і зміна її мікроархітекtonіки, що обумовлює зниження міцності кісткової тканини і підвищення ризику переломів [6].

На сьогодні доведено тісний взаємозв'язок ОП і цукрового діабету 2 типу. Це стало підставою до запровадження терміну «діабетопороз», який у 2015 році було опрелюдно проф. S. Ferrarі, як «...особливий тип порушення якості кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу». При цьому зміни мікроархітекtonіки кістки в умовах гіперглікемії та інсулінорезистентності пояснюються прямою пошкоджуючою дією кінцевих продуктів глікування на колагенові зв'язки, низькою швидкістю кісткового ремоделювання, окисним стресом та взаємозв'язком молекулярних механізмів кісткоутворення та регуляції механізму глюкози [10]. Проведені доклінічні дослідження вказують на загальні механізми патогенезу обох порушень, тобто доведено чіткий зв'язок між рівнем глюкози в крові і кістковим метаболізмом [11].

Остеоцити відіграють центральну роль у регуляції формування та резорбції кісток [12]. На думку Ramli, F. F., & Chin, K. Y. білки, що виділяються остеоцитами, такі як фактор росту фібробластів-23 (FGF23) та

склеростин (SOST), можуть бути кандидатами для скринінгу остеопорозу та прогнозування переломів [13,14].

Низкою дослідників з'ясовано, що маркери циркулюючих остеоцитів є потенційними біомаркерами остеопорозу. Проте отримані дані доволі суперечливі та вимагають додаткового дослідження для підтвердження їх клінічного використання [12-16].

Дослідження останніх років розкривають більш глибоко роль остеоцитів, найбільш поширених клітин у скелеті, у регуляції обміну кісток [17]. У роботах Delgado-Calle, J.; Bellido, T. та Ke, H.Z. наголошено, що після механічної стимуляції остеоцити виробляють оксид азоту та простагландини, які сприяють формуванню кісток. З іншого боку, вони виділяють склеростин (SOST), який пригнічує формування кісткової тканини [18,19]. Також остеоцити продукують FGF-23, який бере участь у регуляції фосфатного гомеостазу [20]. Тобто з огляду на специфічну роль пов'язаних з остеоцитами білків, таких як SOST і FGF23, у регулюванні здоров'я кісток можна припустити, що їхні циркулюючі рівні можуть передбачати зміни МЩКТ, виникнення остеопорозу, і як ускладнення остеопорозу - переломи.

Будь-яке хронічне захворювання, що супроводжується системним запаленням, значно скорочує тривалість життя та спричиняє фенотипне старіння [21]. Одним із найважливіших маркерів цього процесу на цей момент вважається білок Клото [22].

Гени сімейства білка Клото (α -Klotho та β -Klotho) функціонують за допомогою регулювання тканеспецифічної активності факторів росту фібробластів, тим самим впливаючи на енергетичний метаболізм [23]. Дослідження останніх років виявили тісний взаємозв'язок між експресією білка Клото та ЦД, порушеним ліпідним обміном, ураженням нирок та кардіоваскулярними захворюваннями [24]. Зворотна кореляція між рівнями глікемії та експресією генів білка Клото в тканинах організму дозволяє вважати, що цей білок залучений до патогенезу розвитку ЦД та його

ускладнень. Управління експресією білка Клото у людини є перспективним способом звернути назад патогенетичні механізми ЦД [24-28].

Основними місцями синтезу Клото є нирки та головний мозок, хоча експресія відбувається у багатьох органах [29-31]. Однією з функцій Клото є підтримання мінерального гомеостазу внаслідок утворення комплексу з ФРФ-23. Наявні дані, що частина Клото, що секретується, бере участь у регуляції ниркової екскреції калію, кальцію, фосфору [32, 33].

Ху, Х. зі співавт. у своєму дослідженні довели, що рівень білка Клото у сироватці знижувався у міру збільшення віку і що тенденція зниження білка Клото не залежала від статі [34]. Визначено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем білка Клото та одним із прогностичних біомаркерів запалення – СРБ (Polat Y та співавт., 2020p; Martín-Núñez E. та співавт., 2020 p.) [35,36].

Ще один нещодавно відкритий адипоцитокін – хемерин – тісно пов'язаний із виникненням метаболічних захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу та ожиріння. Виявлено зв'язок між концентрацією хемерину або його рецептором (ChemR23) з наявністю порушень функції ендотелію, запаленням та інсулінорезистентністю [37].

Потенційна роль хемерину в регуляції вуглеводного обміну та у формуванні резистентності до інсуліну є доволі суперечливою та недостатньо вивченою. Так, деякі автори отримали сильні прямі кореляційні зв'язки між рівнем хемерину в сироватці крові пацієнтів, вмістом інсуліну натще та індексом HOMA-IR[38].

Однак є і протилежні результати. В експериментальному дослідженні *in vitro* [39] показано, що 24-годинна обробка різними концентраціями хемерину лінії клітин C2C12 міобластів мишей з подальшою 30-хвилинною стимуляцією інсуліну в цих клітинах індукувала резистентність до інсуліну через запальну реакцію, опосередковану NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B - cells) шляхом. І навпаки, у клінічному дослідженні Neves, K. B. та ін., [40] у хворих з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки достовірних зв'язків між сироватковим рівнем

хемерину та ІР виявлено не було ($r > 0.18$), хоча науковці висловлюють припущення про ймовірний зв'язок хемерину з підвищенням функції бета-клітин [37].

Хемерин також був виявлений у хрящовій та синовіальній рідині, де він інтенсифікував вироблення прозапальних цитокінів та брав участь у дегенерації та окостенінні хряща [41].

За даними Jiang, XY, та ін. (2022), вважається, що хемерин є фактором ризику остеопорозу, але сам автор підкреслює, що його зв'язок з остеопоротичним переломом недостатньо вивчений і необхідні подальші дослідження [42].

Інше дослідження показало, що циркулюючі рівні хемерину корелюють з індексом маси тіла, концентрацією тригліцеридів у плазмі, артеріальним тиском, але не змінюються при цукровому діабеті 2 типу [43, 44]. Водночас більшість авторів усе ж таки дійшли спільної думки, що зв'язок хемерину з ІМТ та метаболічними порушеннями є та передбачає велику роль цього білка в ускладненнях, асоційованих з ожирінням [45,46].

Усе зазначене вище зумовлює необхідність подальшого більш детального вивчення біологічних маркерів остеопоротичних змін, що дасть змогу прогнозувати та контролювати перебіг остеопорозу у хворих з цукровим діабетом 2 типу з урахуванням індексу маси тіла. Отримані результати дослідження дозволять розробити схеми раціональної терапії для попередження прогресування захворювання та формування ускладнень.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу остеопенічних станів у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння на підставі оцінки рівнів морфогенетичних білків крові фактору росту фібробластів 23, склеростину та хемерину.

Для реалізації цієї мети були сформульовані такі **завдання:**

1. Визначити особливості розподілу жирової тканини, показники вуглеводного та жирового обмінів у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням.

2. Дослідити діагностичну цінність хемерину у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та встановити його залежність від типу жирової тканини.
3. Встановити діагностичне та прогностичне значення фактора росту фібробластів 23 при коморбідності ЦД 2 типу та ожиріння.
4. Дослідити вміст склеростину та довести його роль у реалізації вторинного остеопорозу у хворих з ЦД 2 типу, що має перебіг на тлі ожиріння.
5. На підставі визначення найбільш прогностичних маркерів остеопенічних станів розробити діагностичний алгоритм прогнозування розвитку вторинного остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння.

Об'єкт дослідження: цукровий діабет 2 типу на тлі ожиріння.

Предмет дослідження: клінічні прояви ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням, розподіл жирової тканини, мінеральна щільність кісткової тканини, фактора росту фібробластів 23, склеростин, хемерин.

Методи дослідження: анкетування, стандартизовані загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено наукові дані щодо несприятливого клінічного фенотипу ЦД 2 типу при коморбідності з ожирінням. Підтверджено, що сукупний перебіг ЦД 2 типу та ожиріння є предиктором формування остеопенічних станів з ризиком розвитку тяжких ускладнень.

Комплексно досліджено у хворих ЦД2 типу стан мінеральної щільності кісткової тканини за показниками подвійної енергетичної рентгенівської абсорціометрії, рівнями маркерів резорбції кісткової тканини склеростину та фактору росту фібробластів 23. Встановлено дисбаланс у спрямованості змін показників кісткового метаболізму, що відтворює дефект в системі синтез/резорбція кісток як патогенетичної ланки формування вторинного остеопорозу. Наведене має прогностичне значення стосовно формування взаємного обтяженого перебігу ЦД 2 типу та ожиріння.

Продемонстровано, що поєднання ЦД 2 типу та ожиріння супроводжується вірогідним збільшенням активності ФРФ-23 (в 11 разів проти контролю), вміст якого корелює зі стадією ожиріння, станом кісткового метаболізму та статтю пацієнтів. Рекомендовано використання цього показника як маркера стану кісткової тканини при поєднанні діабету та ожиріння.

Доведено патогенетичну роль маркеру резорбції кісткової тканини склеростину, вміст якого у хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та ожирінням перевищував показник контролю у 1,5 раза. Виявлено залежність цього показника від стадії ожиріння, статі хворих, тривалості анамнезу та стану кісткового метаболізму: так, при «початкових проявах остеопенічного синдрому» величина склеростину становила $54,3 \pm 4,1$ пмоль/л (зростала у 1,6 раза проти контролю), а при «вираженому остеопенічному синдромі» - $62,7 \pm 5,8$ пмоль/л (у 1,9 раза).

При поєднанні ЦД 2 типу та ожиріння визначено підвищення активності адипокіну хемерину (у 1,5 раза проти норми), вміст якого корелював зі стадією ожиріння, але не мав суттєвих відмінностей при різних варіантах ураження кісткової тканини. Так, прояви «початкового остеопенічного синдрому» супроводжувалися підвищенням рівня хемерину до 5,75 (4,4; 7,0) пг/мл, а при «вираженому» синдромі дорівнювали 5,81 (4,5; 7,2) пг/мл.

Результати роботи вперше дозволили у хворих з коморбідністю цукрового діабету 2 типу та ожиріння визначити три різновиди залучення МЦКТ до патологічного процесу: з незначним, помірним або високим ризиком розвитку вторинного остеопорозу.

Так було показано, що для «незначного ризику розвитку вторинних остеопоротичних змін» у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння були характерними рівень ФРФ-23 до $259,4 \pm 14,6$ пг/мл та вміст склеростину в межах $48,7 \pm 3,2$ пмоль/л. При цьому при інструментальному дослідженні стану МЦКТ (DEXA) ознак кісткових порушень знайдено не було. Хворим

цієї групи рекомендовано: контроль ваги, корекція дієти, збагаченої вітаміном D та кальцієм, призначення харчових добавок (кальцемін, кальцемін адванс, кальцій-ДЗ-нікомед тощо) курсами по 1-2 місяці 2-3 рази на рік під контролем означених маркерів кісткової тканини та денситометрії – 1 раз на рік.

Знайдений «помірний ризик розвитку вторинного остеопорозу» при поєднанні ЦД 2 типу та ожиріння характеризувався формуванням «початкових проявів остеопенічного синдрому», для якого було характерним збільшення вмісту склеростину до 52,4 (49,7; 61,5) пмоль/л та активності ФРФ-23 до 321,7 (289,9; 348,2) пг/мл. Одночасно визначали ознаки погіршення мінеральної щільності кісткової тканини (на межі норми або остеопенія) при проведенні інструментальних досліджень. У такому разі, окрім контролю ваги та корекції дієти, рекомендовано постійний прийом препаратів кальцію, вітаміну D і курсові призначення бісфосфонатів (алендра, остеогенон, золендроновна кислота тощо) по 2-3 місяці не менше 2 разів на рік. Означені хворі підлягають диспансерному спостереженню сімейним лікарем або ендокринологом, остеологом-ортопедом з контролем стану МЩКТ 1-2 рази на рік.

Визначено показники склеростину та ФРФ-23 для «високого ризику розвитку вторинного остеопорозу»: значне збільшення активності ФРФ-23 (більш ніж у 10 разів по відношенню до контролю) – до 361,1 (334,5; 372,1) пг/мл та вмісту склеростину (у 1,7 раза до норми) – до 57,8 (52,4; 65,8) пмоль/л. МЩКТ відповідала проявам остеопорозу. Серед рекомендацій доведено обов'язковий постійний прийом бісфосфонатів (диклосейф форте, алендра, остеогенон, золендроновна кислота тощо), спостереження остеолога та контроль біохімічних та інструментальних параметрів – за потреби, але не рідше, ніж двічі на рік.

Уперше за допомогою методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу у хворих з ЦД 2 типу та ожирінням розроблено модель прогнозування формування остеопенічних станів, що сконструйована

з морфогенетичних білків сироватки крові склеростину та ФРФ-23. За результатами проведеного статистичного аналізу рекомендовано стратегію персоніфікації хворих з ЦД 2 типу та ожирінням, а також призначення індивідуального лікування.

Практичне значення. За наявності цукрового діабету 2 типу, що має перебіг на тлі надлишкової ваги або ожиріння, потрібно рекомендувати пацієнту пройти обстеження згідно з протоколом та додатково призначити дослідження мінеральної щільності кісткової тканини з метою розроблення лікувальної тактики у разі виявлення остеопоротичних станів.

На підставі виявлення в дослідженні у хворих з ЦД 2 типу та ожирінням порушень, що маніфестуються при інструментальному дослідженні кісткової тканини (DEXA) зміною її мінеральної щільності, доцільно провести корекцію дієтичних рекомендацій та додатково призначити препарати кальцію, вітаміну D і, за потреби, бісфосфонати.

Визначення вмісту склеростину та ФРФ-23 у хворих на ЦД 2 типу із супутнім ожирінням дасть змогу лікарям терапевтичних та ендокринологічних напрямків стратифікувати пацієнтів з ризиком розвитку ускладнень.

Комплексне дослідження хворих з включенням визначення рівнів склеростину, ФРФ-23 та хемерину надасть додаткові критерії оцінювання компенсаторних властивостей організму, що сприятиме оптимізації прогнозу у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням.

Розроблена за допомогою багатовимірної статистики дискримінантного аналізу модель прогнозування вторинного остеопорозу з виділенням найбільш інформативних показників (вміст склеростину, хемерину та фактору росту фібробластів 23), що дає лікарям загальної практики-сімейної медицини, терапевтам та ендокринологам можливість розробити стратегію персоніфікації хворих з ЦД 2 типу та ожирінням, призначення індивідуального лікування.

Впровадження результатів роботи в практику. Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України: Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету (м. Харків); Медичний центр «Клініка Святого Луки» (м. Чернівці); Військово-медичний клінічний центр Західного регіону (м. Львів); Сумську центральну районну клінічну лікарню.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук за темою, розроблено дизайн дослідження; проведено підбір хворих, клінічне обстеження пацієнтів, проаналізовано результати лабораторних та інструментальних досліджень. Самостійно підготовлено базу даних і виконано статистичну обробку та аналіз результатів дослідження. Особисто здобувачем проведено узагальнення отриманих даних, формулювання висновків і практичних рекомендацій, здійснено впровадження результатів у практичну діяльність закладів охорони здоров'я й навчальний процес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями та шляхи їх медикаментозної корекції», номер державної реєстрації 0116U004987. Дисертантка є співвиконавцем теми.

Здобувачкою визначено тему роботи, актуальність та перспективність обраної тематики, сформульовано мету, завдання та основні напрями реалізації, розроблено дизайн та методологію виконання дослідження. Дисертаційна робота є авторським надбанням здобувачки. Дисертанткою були проведені огляд сучасної наукової літератури та патентно-інформаційний пошук; особисто проведено відбір пацієнтів, сформовано

групи спостереження, створено бази даних результатів дослідження. Здобувачка забезпечувала проведення лабораторних та інструментальних методів обстеження, брала участь у заборі та підготовці біологічного матеріалу пацієнтів (плазма крові) для визначення рівнів біологічних маркерів. Авторка роботи особисто представляла основні положення дисертації на наукових конференціях різних рівнів, забезпечила впровадження результатів роботи в практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи оприлюднені в матеріалах таких конференцій: XI Міжнародної науково-практичної конференції «Результати сучасних наукових досліджень та розробок», Мадрид, 16–18 січня 2022 р.; науково-практичної конференції з міжнародною участю «Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні», 22 травня 2020 року. Харків; The 4th International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”. December 11-13, 2023, Berlin, Germany; науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять треті Данилевські читання). Харків, 21-22 березня 2024.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт (3 одноосібно та 7 - у співавторстві), серед яких 5 статей. 1 стаття опублікована в журналах країн ЄС/ОЕСР та 4 - у журналах України, які входять до переліку ВАК. Опубліковано 5 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках друкованого тексту й складається з анотації, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 244 джерела, з яких: 15- кирилицею та 229 – латиницею, роботу ілюстровано 23 таблицями та 19 рисунками.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб

Однією із важливих проблем сучасної медицини є дослідження коморбідності як одного із перспективних шляхів вирішення персоніфікованого лікування, покращення загальних результатів терапії та зменшення масштабних соціально-економічних наслідків популяційного характеру. Коморбідність є загальносвітовою проблемою сучасної медичної науки та практики, що не тільки визначає індивідуальний прогноз для хворого, а й має масштабні соціально-економічні наслідки на популяційному рівні [1,47].

Свідчення актуальності проблеми — велика кількість назв, якими науковці та лікарі в історичному аспекті визначали цей термін: поліморбідність, мультиморбідність, мультифакторність, системність уражень, поліпатія, подвійний діагноз, плюрипатологія — та багато інших [48].

Видатний американський лікар-епідеміолог Alvan R. Feinstein (1925–2001) увів поняття «коморбідність» (лат. со — разом, morbus — хвороба). У цей термін він вкладав наявність додаткової клінічної картини, що вже існує, або може проявитися самостійно, незалежно від основного захворювання та завжди відрізняється від останнього. Коморбідність — сполучення в одного пацієнта двох і/чи більше хронічних захворювань, що патогенетично пов'язані між собою, чи зіставні за часом в одного пацієнта, поза залежністю від активності кожного з них [49].

Таким чином, коморбідність — це не просто наявність та поєднання одразу декількох хвороб, вона передбачає виникнення нових механізмів розвитку хвороб, і у зв'язку з цим появою додаткової та стертої клінічної картини; більш тяжких ускладнень та перебігу, що суттєво впливає на діагностику, лікування і, як наслідок, на якість і тривалість життя.

На думку багатьох науковців, вік-залежні хвороби можуть накопичуватись незалежно одна від одної в процесі старіння. Захворювання можуть мати взаємний вплив та потенціювати розвиток одне одного; окрім того, хвороби можуть мати спільні патофізіологічні механізми. Результати аналізу коморбідності в 10-річному популяційному австралійському дослідженні свідчать, що кількість коморбідних станів суттєво підвищується з віком — від 10% в осіб до 19 років та до 80% у пацієнтів віком понад 80 років. Крім того, серед хворих із серцево-судинними захворюваннями 60% мають артрит, 20% — діабет, 10% — астму чи психічні розлади [49].

У 2010 році Boyd, C. et Fortin, M. надали більш просте визначення мультиморбідності: «...співіснування двох або більше хронічних захворювань, де одне не обов'язково є більш центральним, ніж інші» [50, 51].

Серед основних захворювань організму людини в Україні найбільшу частку коморбідних станів становлять патології системи кровообігу, органів дихання і травлення, хвороби кістково-м'язової та ендокринної систем. Так, наприклад, на 100 тисяч населення припадає 10411,5 осіб з хворобами кістково-м'язової системи та сполучної тканини, а з цукровим діабетом - 2773,1 українці [49].

Стрімкий техногенний розвиток, економіко-соціальні проблеми на тлі погіршення природного навколишнього середовища визначають, вочевидь, реальні зміни в медичній практиці: вирізняється провідна роль коморбідності (мультикоморбідності), що потребує більш скурпульозних досліджень та розроблення нових стратегічних підходів до діагностики і лікування пацієнтів з наявністю декількох значущих захворювань (патологічних станів). Тому сьогодні і в майбутньому є безсумнівною провідна інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб, здатна взяти на себе міждисциплінарний координаційний менеджмент вузькоспеціалізованими медичними спеціалістами [1].

1.2 Цукровий діабет 2 типу, ожиріння та стан мінеральної щільності кісткової тканини

Цукровий діабет (ЦД) — одна з найактуальніших глобальних медико-соціальних проблем сучасної системи охорони здоров'я. Він є одним із найшвидше зростаючих захворювань у світі: прогнозується, що до 2045 року таких хворих буде понад 693 мільйони. Вагомі макросудинні (серцево-судинні захворювання) та мікросудинні ускладнення, такі як діабетичні захворювання нирок, ретинопатія та нейропатія, супроводжуються загальним зниженням якості життя через збільшення сліпоты, ниркової недостатності, ускладнень з боку ЦНС, та в подальшому, смертності пацієнтів [6,52].

Згідно з визначенням ВООЗ, цукровий діабет - це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією внаслідок дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. ЦД спричиняє порушення всіх видів метаболізму, ураження судин (ангіопатії), нервів (нейропатії), сітківки (ретинопатія), нирок (нефропатія) та інших органів і тканин [69-72].

За визначенням IDF, цукровий діабет — це серйозний хронічний стан, який виникає, коли організм не може виробляти достатньо інсуліну або не може ефективно використовувати інсулін, який він виробляє [53].

Проте, за оцінкою аналітиків Міжнародної діабетичної федерації, у 2021 році 537 мільйонів людей мали діабет, та ще 541 млн – порушення толерантності до глюкози. Підраховано, що кількість хворих на ЦД у 2030 році досягне 643 мільйонів та до 2045 року - 783 мільйонів. За статистичними підрахунками, у 2021 році понад 6,7 мільйона людей віком 20–79 років причиною смерті мали ускладнення діабету [54, 61, 62].

У 10-му виданні IDF Diabetes Atlas також наведено, що гіперглікемія під час вагітності вражає приблизно кожну шосту вагітну [53]. За даними різних авторів, майже в 1% жінок репродуктивного віку ЦД виникає ще до вагітності (передгестаційний діабет), причому у 85% з них визначається ЦД 1-го типу, у 3-5% це захворювання виникає під час вагітності [4,71]. Bianchi

С. зі співавт. (2019) наголосив на тому, що частота ЦД у вагітних коливається від 6 до 9%, з них 90% – це гестаційний діабет [73]. За даними Американської діабетичної асоціації (ADA) у жінок репродуктивного віку збільшується захворюваність на ЦД 1-го та 2-го типів, а також гестаційного діабету (ГД), що набуває ознак світової епідемії [74 - 77].

Також встановлено, що щорічно зростає кількість дітей та підлітків з ЦД. Іншою причиною для занепокоєння є незмінно високий відсоток (45%) людей з недиагностованим діабетом, переважно 2 типу [53].

Україна належить до країн з високим рівнем захворюваності на ЦД — виявлено 1 млн 226 тис хворих, серед яких інсулінозалежних — близько 190 тис. Проте більшість українських науковців вважають статистичні дані заниженими через відсутність широких скринінгових програм для ЦД [6].

У всьому світі поширеність діабету 2 типу висока і зростає в усіх регіонах. Збільшення кількості хворих пов'язують зі старінням населення, економічним розвитком і зростанням урбанізації, що спричинює сидячий спосіб життя та більше споживання нездорової їжі, пов'язаної з ожирінням [54]. Гендерна перевага з поширеності цукрового діабету надається жінкам віком 20–79 років і вона дещо нижча, ніж у чоловіків (10,2% проти 10,8%) [54].

Також є дані, що більша кількість людей з цукровим діабетом проживає в містах (360,0 млн), ніж у селах (176,6 млн): поширеність у містах становить 12,1%, а в сільській місцевості – 8,3%. Очікується, що кількість людей з діабетом, які проживають у містах, у 2045 році зросте до 596,5 мільйона у результаті глобальної урбанізації. До 2045 року прогнозована поширеність діабету в міських районах зросте до 13,9% через старіння населення [53, 63, 64].

Цукровий діабет накладає значний економічний тягар на країни, системи охорони здоров'я, людей із діабетом та їхні родини. Так, прямі витрати на охорону здоров'я через цукровий діабет вже наближаються до

одного трильйона доларів США і перевищать цю цифру до 2030 року [55, 56, 60].

Тобто збільшення глобальних витрат на охорону здоров'я через діабет було у 232 мільярди доларів США у 2007 році та зросло до 966 мільярдів доларів США у 2021 році для дорослих віком 20–79 років. Очікується, що прямі витрати на діабет продовжуватимуть зростати. За оцінками IDF, загальні витрати на охорону здоров'я, пов'язані з діабетом, досягнуть 1,03 трильйона доларів США до 2030 року та 1,05 трильйона доларів США до 2045 року [56, 57, 58].

Європейський регіон посідає друге місце серед середніх витрат на людину з діабетом (3086 доларів США). У 2021 році на діабет було витрачено 189,3 мільярда доларів США, що становить 19,6% від загальних витрат у всьому світі [53, 56, 59]. В Україні цей показник становить 1869 євро на людину на рік [53, 54].

Причини діабету 2 типу до кінця не вивчені, але існує сильний зв'язок із надмірною вагою й ожирінням, збільшенням віку, етнічною приналежністю та сімейним анамнезом [53, 57, 58].

Іншою важливою проблемою в Україні та світі сьогодні є ожиріння (ОЖ), захворюваність на яке за останні 2 роки зросла на 57% [80, 81]. Це найбільш поширена ендокринна патологія, яка трапляється у середньому у 80% ендокринологічних хворих. Соціальна значущість зростання захворюваності на ожиріння полягає в тому, що воно є найістотнішим компонентом метаболічного синдрому (МС) і фактором ризику розвитку тяжких судинних та різноманітних дисметаболічних ускладнень [80].

За даними досліджень, приблизно 39,8% дорослого населення США мають ожиріння [65]. Гладкі люди, за оцінками ВООЗ, становлять понад 1,5 млрд. осіб, 700 млн. з яких мають ОЖ [66]. За статистичними даними, наведеними в загальнонаціональному дослідженні щодо вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань STEPS 1, в Україні у 2019 р. лише 39,6% населення мали нормальну масу тіла, тоді як 59,1% –

НМТ, та 24,8% із них – ожиріння [68]. Ожиріння являє собою мультисистемну патологію з включенням майже всіх органів і фізіологічних систем. Воно тісно корелює як з розвитком цукрового діабету, так і з порушеннями опорно-рухового апарату [67]. Незважаючи на значні здобутки медицини в удосконаленні діагностики та лікування ЦД2 типу, поширеність цього захворювання залишається прогресуючою, що вимагає подальших більш глибоких досліджень.

Як цукровий діабет, так і ожиріння, є хворобами, які сприяють формуванню іншої нозологічної форми – остеопорозу. Його виникнення пов'язують з дисметаболічними, дегенеративними, запальними та дисциркуляторними механізмами, які супроводжують гіперглікемію та збільшення індексу маси тіла [6,80].

Остеопороз (ОП) — системне багатofакторне захворювання кісткової тканини з групи метаболічних остеопатій, характерним проявом якого є зниження мінеральної щільності кістки (МЩК) і порушення її мікроархітекtonіки, які обумовлюють зниження міцності кісткової тканини і підвищення ризику переломів [4].

Соціальна значущість ОП обумовлена не лише високою поширеністю, але і його наслідками — переломами хребців і кісток периферичного скелету, зумовлюючи високий рівень непрацездатності зі значними матеріальними витратами в галузі охорони здоров'я [6].

Albright E. та Reinfenstein E. близько 60 років тому висловили припущення, що остеопенія та остеопороз є хронічними діабетичними ускладненнями. У більшості епідеміологічних досліджень, які проводилися в останні роки, виявлено крихкість кісток і підвищений ризик переломів у пацієнтів з діабетом. Так, питома вага ОП при ЦД серед усіх видів вторинного ОП варіює від 6 до 10 %. Деякі експерти називають ОП недооціненим ускладненням ЦД [6, 104].

Додатковими факторами ризику переломів (проксимального відділу плечової кістки, хребта й стегна) при ЦД є високий рівень глікованого

гемоглобіну, схильність до падінь через ретинопатію, нейропатію, ішемію центральної нервової системи або епізоди гіпоглікемії, прийом цукрознижувальних препаратів із групи тіоглітазонів, потреба в інсуліні, а також ураження нирок, яке сприяє зниженню утворення активованого вітаміну D і розвитку вторинного гіперпаратиреозу [26–30]. Відзначається більш тривале загоєння переломів у пацієнтів на ЦД як 1-го, так і 2-го типу, а також ризик неправильного зрощення переломів, інфікування і повторних операцій порівняно з пацієнтами без діабету [31,32]. Це обумовлено тим, що патофізіологія крихкості кісток при діабеті складна і включає зміни в метаболізмі і структурі кісткової тканини [6,105,106].

У зв'язку зі значною частотою коморбідної патології ЦД 2 типу з ОП, низка експертів пропонує виокремлювати ОП, який виник у хворих на ЦД, в окрему нозологічну одиницю «діабетопороз». Необхідність введення такої категорії в класифікацію вторинного ОП обумовлено особливостями патогенезу порушення міцності кістки, потребою у визначенні чітких критеріїв ранньої діагностики остеопорозу при цьому захворюванні, для ініціації медикаментозної терапії до виникнення низькотравматичних переломів. Відповідно до сучасних уявлень про захворювання, можна припустити, що для діабетопорозу характерні низький кістковий обмін, нормальна мінеральна щільність кісткової тканини і низький трабекулярний кістковий індекс [78].

Переломи внаслідок остеопорозу мають руйнівний вплив на мільйони людей у всьому світі та спричиняють величезні соціально-економічні витрати для суспільства та систем охорони здоров'я. Проте, незважаючи на ефективні медичні досягнення для зменшення переломів, незначна кількість чоловіків і жінок отримує лікування.

Небезпечність остеопорозу полягає в тому, що захворювання є «невидимим»: немає явних ознак чи симптомів, доки не зламається кістка. У людей з остеопорозом це може статися після падіння з невеликої висоти, удару, раптового руху, нахилу або підйому сумок [82].

Загалом, для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу ризик остеопорозу набагато вищий, ніж у нормальної популяції [83,84]. Крім того, ризик ОП значно варіюється в кожному індивідуальному випадку, залежить від віку, тривалості діабету та індексу маси тіла (ІМТ) [85, 86].

Оскільки початок ЦД 2 типу є поступовим і може дещо передувати фактичному діагнозу ЦД 2 типу на 5–10 років, «час після встановлення діагнозу» є більш доречним, ніж термін «тривалість захворювання».

У літературі наведені результати Роттердамського дослідження - найбільшого дослідження зі стану МЩКТ при ЦД 2 типу. Воно включало результати визначення МЩКТ на основі DEXA та дані про переломи у 792 пацієнтів похилого віку з ЦД 2 типом (483 жінки та 309 чоловіків; середній вік: 74 роки) та 5863 пацієнти без діабету. Було доведено, що за наявності ЦД 2 типу, який лікується, є підвищений ризик переломів (коефіцієнт ризику: 1,33; 95% ДІ, 1,00–1,77), незважаючи на вищу МЩКТ шийки стегнової кістки та поперекового відділу хребта [87]. Аналіз підмножини виявив підвищений ризик переломів лише у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (коефіцієнт ризику: 1,69; 95% ДІ, 1,16–2,46), але менший ризик переломів у пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози (коефіцієнт ризику: 0,80; 95% ДІ, 0,63). –1,00) [83, 88].

Для пацієнтів, які страждають на цукровий діабет 2 типу, ризик розвитку остеопорозу значно вище, ніж у нормальній популяції - 2, 3, однак значно нижчий у чоловіків. Крім того, ризик ще сильно варіює час від часу, навіть після модуляції за віком, тривалості діабету та маси тіла [83,89]. Але переломи проксимального відділу стегнової кістки у чоловіків асоціюються з більшою летальністю, ніж у жінок (до 37% протягом першого року після перелому). Передбачається, що до 2050 року кількість чоловіків віком від 60 років з ЦД та ОП збільшиться десятикратно [82].

Остеопороз часто зустрічається у пацієнтів з діабетом унаслідок гіпоінсулінемії та резистентності до інсуліну. Зокрема, в осіб жіночої статі з ЦД 2 типу спостерігається зниження м'язової сили разом зі зниженням

вироблення вітаміну D. Таким чином, остеопороз прогресує і зменшення сили м'язів помітно погіршує діяльність повсякденного життя, зокрема рухової активності [90].

З патофізіологічного визначення остеопорозу стає зрозуміло, що низька кісткова маса є вирішальним компонентом ризику переломів, на додаток до низки інших елементів, які зрештою спричиняють крихкість кісток. Однак у клінічній практиці кісткова маса наразі є унікальним визначальним фактором ризику переломів, який можна оцінити. Таким чином, його можна використовувати для діагностики, а також для моніторингу пацієнтів, які лікуються. МЦКТ - це кількість кістки на одиницю об'єму або на одиницю площі [82].

Найпоширенішим методом визначення МЦКТ є двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія - DEXA [92]. Визначення щільності кісткової тканини за допомогою DEXA є кількісною, неінвазивною, порівняно недорогою, зручною діагностичною процедурою остеопорозу. Таким чином, вимірювання МЦКТ є не лише діагностичним інструментом, а й інструментом оцінки факторів ризику, який дозволяє клініцистам стратифікувати ризик переломів в окремих осіб [91, 82].

За думкою Dasquin R, та співавт., особливою рисою переломів кісток у пацієнтів хворих на ЦД є те, що вони виникають на фоні більшої МЦКТ, ніж у популяції, тому за результатами DEXA не завжди вдається в повному обсязі оцінити ймовірність переломів в майбутньому [107].

Але тестування щільності кісткової тканини має додаткове обмеження, оскільки воно забезпечує вимірювання кількості кісткової тканини, але не надає інформації про якість кісткової тканини [96]. Важливими є дані, що кісткова денситометрія з використанням двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії може недооцінювати ризик переломів при деяких хронічних захворюваннях, включаючи спричинений глюкокортикоїдами остеопороз, діабет 2 типу та ожиріння, і може переоцінювати ризик переломів при інших захворюваннях (наприклад, синдромі Тернера) [98]. Денситометрія і оцінка

ризик переломів через опитувальник FRAX є досить чутливими у пацієнтів на ЦД 1 типу, але недостатньо чутливими для пацієнтів з ЦД 2 типу [6].

Цукровий діабет і остеопороз є двома поширеними захворюваннями з різними ускладненнями. Незважаючи на різні терапевтичні стратегії, лікування цих захворювань і зменшення їх тягаря не є задовільними, особливо коли вони з'являються одне за одним. Тому, вивчення патогенезу та пошук загальних методів дослідження та лікування цих двох захворювань залишається й досі актуальним.

1.3 Склеростин та його роль у метаболізмі кісткової тканини

Недавні дослідження показали, що кістки й жирова тканина є важливими ендокринними органами, причому між ними та метаболізмом глюкози існує взаємозв'язок [111].

Механізм підвищеної крихкості кісток при ЦД вивчено недостатньо, через те, що він багатofакторний і в широкому сенсі може виникати на тлі метаболічних порушень, розвитку мікроангіопатії та впливу лікарських препаратів. При хронічній гіперглікемії частина надлишкової глюкози поєднується з вільними амінокислотами в циркулюючих або тканинних білках. Цей неферментативний процес спочатку формує зворотні продукти раннього глікозування, а потім — кінцеві продукти незворотного глікозування (Advanced Glycation End Products, AGE). Накопичення AGE в кістковому матриксі при гіперглікемії змінює структуру колагену, впливає на функцію остеобластів, остеокластів, збільшує жирову перебудову кісткового мозку й вивільнення запальних цитокінів, а також змінює кількість і функцію остеоцитів, що сприяє зниженню якості кістки [6, 108].

Золотим стандартом визначення змін МЦКТ є двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія, яка дозволяє прогнозувати ризик остеопоротичних переломів і проводити моніторинг відповіді на лікування [140,141]. Тестування МЦКТ часто проводиться кожні 1-2 роки, тому для

оцінки ефективності антиостеопорозних засобів потрібно досить багато часу [142,143].

З метою оцінки МЩКТ також використовують біохімічні маркери обміну кісткової тканини (ОКТ), які походять із секреторних білків остеобластів (маркери формування кісткової тканини) і продуктів деградації матриксу остеокластів (маркери резорбції кісткової тканини). Вони надають миттєвий знімок процесу ремоделювання кістки, що є цінним для моніторингу прогресування захворювань, пов'язаних з кістками, та ефективності лікування остеопорозу [133,134]. Проте традиційні ОКТ можуть не відображати індивідуальний стан здоров'я скелета, оскільки численні дослідження показали відсутність значного зв'язку між ОКТ та мінеральною щільністю кісткової тканини, навіть серед пацієнтів з остеопорозом [135]. Крім того, численні дослідження показують суперечливі результати щодо використання маркерів для оцінки ризику переломів [136].

Останні дослідження розкрили роль остеоцитів, найбільш поширених клітин у скелеті, у регуляції обміну кісток [137]. Остеоцити здатні ремоделювати перилакунарний матрикс у ситуаціях, що потребують кальцію, наприклад, під час лактації [134]. Остеоцити також діють як механосенсори в кістках та регулюють діяльність остеобластів і остеокластів [133]. Після механічної стимуляції остеоцити виробляють оксид азоту та простагландин для сприяння формуванню кісток. З іншого боку, вони виділяють склеростин (SOST) і dickkopf-1 (DKK1), щоб пригнічувати формування кісткової тканини [133,138]. Остеоцити також секретують остеопротегерин і рецепторний активатор ліганду ядерного фактора каппа-В (RANKL) для регулювання диференціації остеокластів [138]. Також ці клітини виробляють фактор росту фібробластів-23 (FGF23) у своїй регуляції фосфатного гомеостазу [139] (рис 1.3.1).

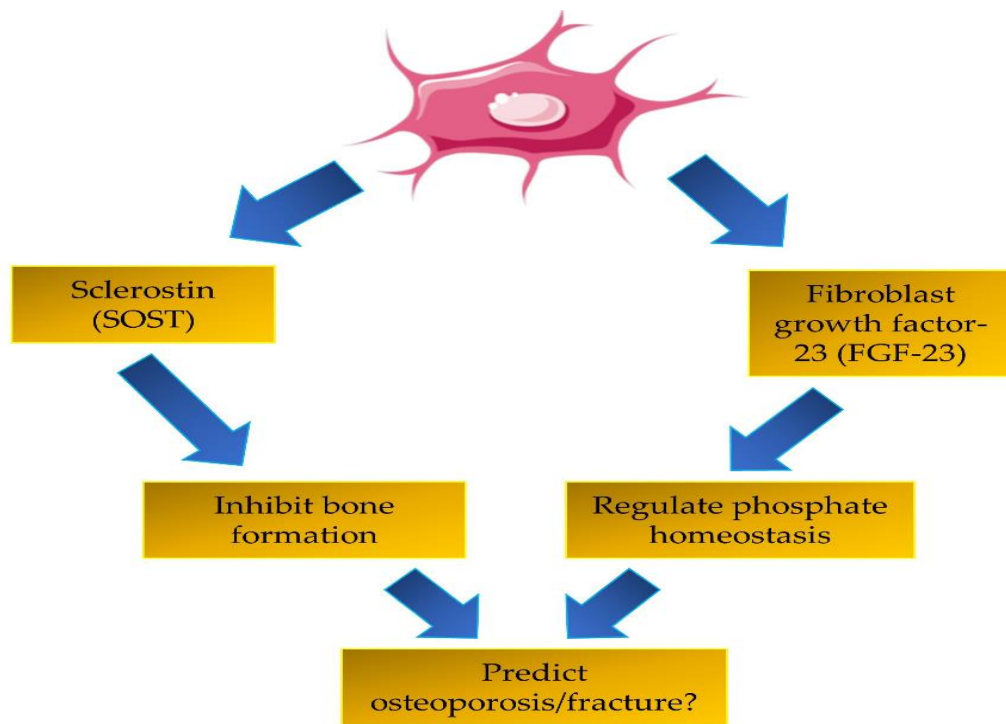


Рисунок 1.3.1. Білки, що виділяються остеоцитами, такі як фактор росту фібробластів-23, склеростин - кандидати для скринінгу остеопорозу та прогнозування переломів [139]

Механізм зниженого утворення кісткової тканини при діабеті нез'ясований, але нові докази свідчать про підвищений рівень склеростину [99].

У цьому ракурсі дуже зацікавили нещодавні дослідження Riddle, R. C (2022), які полягали у вивченні нового біологічного макреру метаболічних дій секретованого глікопротеїну цистеїнового вузла склеростину, котрий, своєю чергою, в основному виробляється остеоцитами, довгоживучими та кінцево диференційованими клітинами лінії остеобластів, які знаходяться в мінералізованому кістковому матриксі [118]. Також було досліджено рівні склеростину у дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу та ЦД 2 типу. Результати досліджень показали, що рівень склеростину був вищим у дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу [111,113,116].

Склеростин належить до класу глікопротеїнів, виробляється остеоцитами, і є антагоністом остеобластного формування кісткової тканини

через інгібування шляху Wnt/ β -катеніну [99]. Цей шлях опосередковує збільшення формування кісткової тканини через розширення остеогенних клітин, а також зниження апоптозу зрілих остеобластів [111,113]. Також виявлено, що нейтралізуючі антитіла до склеростину збільшують формування кісток і зменшують резорбцію кісток як у мишей, так і у людей [114,115]. Також на моделях тварин було показано, що сигнальний шлях Wnt/ β -катеніну сприяє модуляції секреції інсуліну, функції β -клітин і сигналізації інсуліну в скелетних м'язах [111,116,117] (рис. 1.3.2.).

Окрім того, підвищення рівня склеростину спостерігали у дорослих хворих на ЦД 2 типу та атеросклеротичні захворювання [118].

Склеростин є продуктом гена *SOST*, перш за все вивчається на предмет його сильного впливу на кісткову масу [109]. Структурні дослідження показують, що білок 24 кДа складається з центрального цистеїнового вузла, що містить три дисульфідні зв'язки, які оточені трьома петлями та гнучкими C- і N-кінцевими плечима [111]. Цікаво: нещодавно було виявлено, що м'язи є новим джерелом склеростину, а м'язово-специфічний склеростин може взаємодіяти зі склеростином кісткового походження. Незважаючи на значні рівні мРНК склеростину, виявлені в нирках, серці, аорті та печінці, білок склеростин майже не виявляється в цих органах [111, 132].

Підтримка метаболічного гомеостазу потребує узгоджених дій багатьох органів. Класичні метаболічні тканини, включаючи печінку, жирову тканину, м'язи, кишківник і підшлункову залозу, зберігають надлишок поживних речовин або вивільняють гормони, які передають енергетичний статус, стимулюють передачу енергоємних метаболітів або змінюють чутливість цільових тканин до інших гормонів. За останні півтора десятиліття кістка стала учасником регуляції метаболізму всього тіла [109,119]. На скелет припадає ~12% загальної маси тіла дорослої людини, а маса та міцність кісток тісно пов'язані з метаболічним здоров'ям [109, 110, 115].

Склеростин був ідентифікований через асоціацію гена *SOST*, який кодує білок, із рідкісними захворюваннями надмірного росту кісток, такими

як склеростеоз і хвороба Ван Бухема. Він відіграє важливу роль у механосенсорних реакціях скелета; деформація внаслідок механічного навантаження зменшує секрецію склеростину, що спричинює збільшення кісткоутворення в результаті зниження інгібування шляхів wnt, залучених до остеобластогенезу [110]. Знижене опосередковане склеростином інгібування шляхів wnt також діє на пригнічення резорбції кістки. Згодом було виявлено, що скасування активності склеростину збільшує кісткову масу на різних тваринних моделях. Шлях wnt відіграє важливу роль у транс-диференціації клітин гладких м'язів судин у бік остеобластичного/кальцифікуючого фенотипу [121]. Встановлено зв'язок між склеростином і МЩКТ: оскільки в той час як рівні склеростину значно підвищені в осіб із високою кістковою масою, склеростин діє причинно, знижуючи МЩКТ [122,123]. Vovijn J. та ін. виявили, що зниження рівня склеростину підвищує ризик зростання ІМТ, цукрового діабету 2 типу і гіпертензії, підвищує рівень тригліцеридів і знижує вміст ЛПВЩ [123].

Reid IR. та інші не виявили впливу зниження склеростину на ризик ІМТ або ЦД 2 типу, або на рівні ліпідів, а лише виявили вплив на систолічний артеріальний тиск [124]. Знахідка Zheng J. et al. полягає в тому, що зниження склеростину збільшує САС, узгоджується з припущенням вище, що склеростин безпосередньо пригнічує кальцифікацію судин. З іншого боку, спостереження про те, що зниження рівня склеростину підвищує ризик ЦД2 типу, свідчать про те, що також можуть бути задіяні непрямі механізми. Неясно, як інгібування склеростину може вплинути на ризик розвитку ЦД 2 типу. Також відомо, що шлях wnt, який пригнічує склеростин, відіграє роль у регулюванні адипогенезу, що, імовірно, впливає на чутливість до інсуліну і, отже, на ризик розвитку ЦД2 типу [125]. Відповідно до цієї пропозиції, хоча Vovijn J. et al. не виявили впливу інгібування склеростину на ІМТ, позитивний ефект спостерігався на співвідношенні талії/стегно з поправкою на ІМТ [123]. Крім того, як і вплив на формування кісток, склеростин, як вважають, стимулює резорбцію кісток через RANKL-

залежний шлях, який вивільняє недостатньо карбоксильований остеокальцин з кісткової матриці [127]. Тобто було показано, що недостатньо карбоксильований остеокальцин стимулює секрецію інсуліну підшлунковою залозою, що призводить до покращення гомеостазу глюкози та зниження ризику ЦД2 типу [128-130].

Рівні циркулюючого склеростину, згідно з дослідженням Zheng J. et al., відображають чистий ефект виробництва та кліренсу склеростину [125]. Імовірно, *cis* SNP в гені *SOST* впливають на продукцію склеростину в тканинах через вплив на ефективність транскрипції та експресію мРНК. З точки зору *транс*- SNPs, *B4GALNT3* був найсильнішим генетичним сигналом для циркулюючого склеростину та сприяв зв'язку між рівнями склеростину, eBMD та ризиком переломів [131]. Незрозуміло, як саме білковий продукт бета-1,4-N-ацетилгалактозамінілтрансфераза-3 (B4GALNT3), фермент глікозилювання, впливає на циркулюючий рівень склеростину. B4GALNT3 переносить N-ацетилгалактозамін (GalNAc) на N-ацетилглюкозамінбета-бензил з утворенням структур GalNAc β 1, 4-GlcNAc на білкових епітопах (LDN-глікозилювання). Склеростин піддається B4GALNT3-залежному LDN-глікозилюванню, і *B4GALNT3* нульові миші мають істотно підвищений рівень циркулюючого склеростину, а також знижену кісткову масу та міцність кісток [132]. Ці ефекти можуть включати змінене вироблення або кліренс склеростину, що відображає залежний від глікозилювання клітинний експорт і системну деградацію відповідно, обидва з яких добре відомі.

Також є клінічні дослідження, які постійно демонструють підвищення рівня склеростину при ЦД2 типу [100-103]. Хоча низьке формування кісткової тканини є ознакою як ЦД1, так і ЦД2 типів, клінічні та експериментальні дані показали, що рівні та/або експресія склеростину підвищилися. Крім того, склеростин асоціюється з клінічними або біохімічними сурогатами резистентності до інсуліну (ключова характеристика ЦД 2 типу), такими як збільшення маси тіла або індексу маси

тіла (ІМТ) та оцінка моделі гомеостазу – розрахунковий індекс резистентності до інсуліну [101].

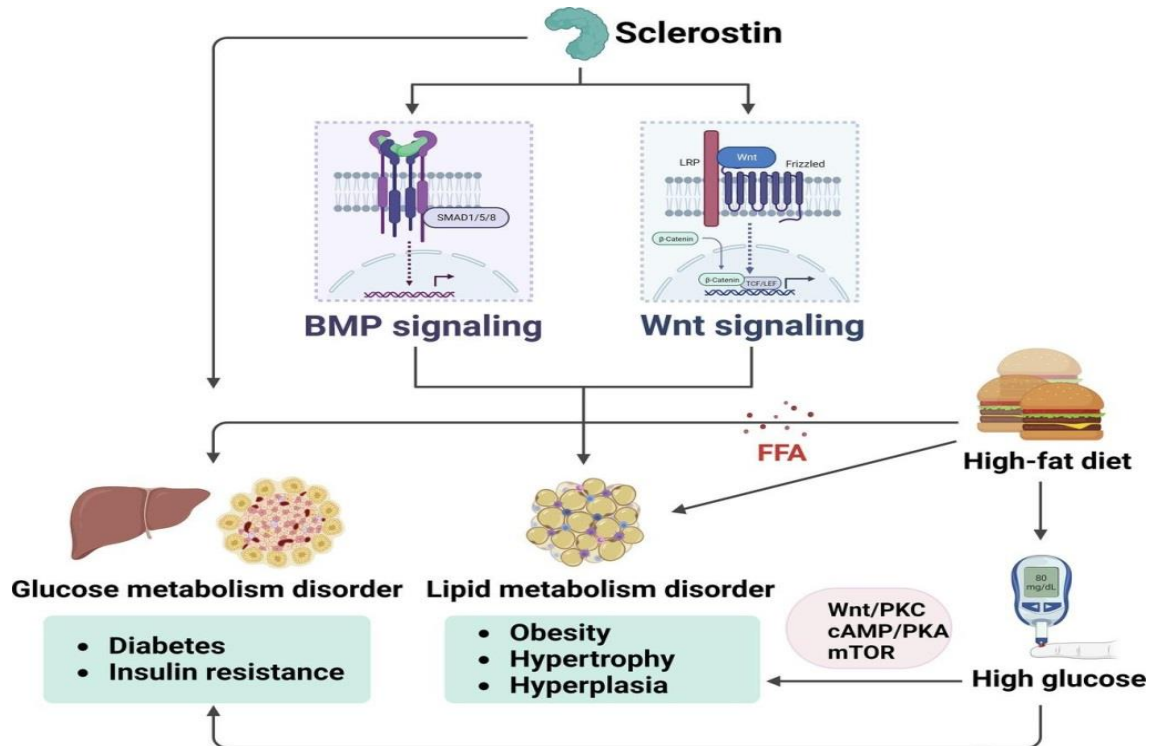


Рисунок 1.3.2. Зв'язок між склеростином, метаболізмом ліпідів і глюкози, ожирінням і цукровим діабетом (за Jiang, H. та ін., 2023)

Є докази того, що рівень склеростину підвищується при цукровому діабеті 2 типу, але не при LADA [121].

Передумова нашого дослідження полягає у тому, що склеростин є потенційною ланкою, що з'єднує поганий контроль метаболізму та підвищену крихкість кісток у пацієнтів із ЦД 2 типу та остеопорозом і його рівень може залежати від зміни маси тіла.

1.4 Фактор росту фібробластів-23 як потенційний маркер підвищеного ризику переломів

Маркери обміну кісткової тканини отримані від секреторної активності остеобластів і активності остеокластів, що руйнують матрицю, корисні для

моніторингу прогресування остеопорозу та ефективності антиостеопорозного лікування. Однак корисність маркерів обміну кісткової тканини для прогнозування остеопорозу залишається неоднозначною. Остеоцити відіграють центральну роль у регуляції формування та резорбції кісток. Білки, що виділяються остеоцитами, такий як фактор росту фібробластів-23 (FGF23), може бути кандидатом для скринінгу остеопорозу та прогнозування переломів. FGF-23 є потенційним маркером підвищеного ризику переломів, але необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити його корисність.

Фактор росту фібробластів 23 (FGF-23) - гуморальний фосфатонін, відкритий нещодавно – у 2000 році. Нині вважається, що FGF-23 є найбільш важливим регулятором рівнів сироваткових фосфору та кальцитріолу [163].

FGF-23 виробляється переважно остеоцитами і є важливим регулятором фосфату та 1,25-дигідроксिवітаміну D3. Фосфат відіграє важливу роль у мінералізації кісток, і більшість фосфатів в організмі можна знайти в кістках [147]. Нирки є одним із головних органів-мішенів для FGF-23, де він, а також інші фактори, що походять від остеоцитів, такі як пептиди, пов'язані з позаклітинним фосфоглікопротеїном (MEPE), асоційованим мотивом (ASARM), регулюють фосфати в нирках шляхом зменшення реабсорбції фосфату в проксимальних каналцях через котранспортер фосфату натрію [148]. Крім того, FGF-23 може пригнічувати експресію ниркової 1-гідроксилази, яка перетворює 25-гідроксिवітамін D в 1,25-дигідроксिवітамін D3 (активна форма), згодом перешкоджаючи гомеостазу кальцію [149]. Надмірний рівень FGF-23 асоціюється з гіпофосфатемією та проявляється рахітом у дітей та остеомаліцією у дорослих [150]. Зв'язок між FGF-23 і мінералізацією кісток може бути подібним при інших захворюваннях кісток, таких як остеопороз.

Взаємозв'язок між FGF-23 і МЦКТ досліджувався кількома спостережуваними дослідженнями. Coulson, J. та ін. [151] повідомили про відсутність суттєвого зв'язку між FGF-23 і МЦКТ в суб'єктах їхнього

дослідження, незалежно від віку. Рівень FGF-23 був подібним у молодих (18–30 років) і літніх (69–81 років) суб'єктів у їх дослідженні [147].

Проспективне дослідження, проведене серед людей похилого віку віком 70–79 років у США, також не виявило суттєвого зв'язку між рівнями FGF-23 та щорічними відсотковими змінами загальної МЩКТ ареальної ділянки стегна після поправки на демографічні показники, ІМТ та оціночну швидкість клубочкової фільтрації (eGFR) [152].

Повідомлялося про деякі статеві дослідження зв'язку між FGF23 і МЩКТ. Серед чоловіків похилого віку у Швеції не було виявлено значущого зв'язку між рівнями FGF23 і МЩКТ у тазостегновому та поперековому відділах хребта [153]. Серед кавказьких та афроамериканських жінок у пременопаузі було встановлено незначний зв'язок між FGF23 і МЩКТ хребта та шийки стегнової кістки [154].

Дослідження серед жінок Китаю у постменопаузі також підтвердило відсутність суттєвої кореляції між FGF-23 і поперековою МЩКТ [155]. Навпаки, Celik E. et al. виявили, що жінки в постменопаузі з остеопорозом мали значно вищі рівні FGF-23 порівняно з жінками в постменопаузі з остеопенією та здоровими особами контролю [156].

МЩКТ є грубим показником стану здоров'я кісток і не відображає мікроархітектуру кістки [157]. Rupp P. та ін. виявили, що високі рівні FGF-23 були пов'язані з порушенням трабекулярної мікроархітектури в дистальному відділі променевої кістки та великогомілкової кістки, що визначається об'ємом кістки, товщиною трабекули та кількістю серед суб'єктів з остеопорозом. Однак зв'язок між FGF-23 і кортикальними аспектами (товщина і МЩКТ) не був значущим. Окрім того, вони не виявили суттєвого зв'язку між рівнями FGF-23 у сироватці крові та МЩКТ стегна та хребта [158]. Таким чином, FGF-23 може бути пов'язаний із дрібними змінами в мікроархітектурі трабекулярної кістки, які не виявляються МЩКТ.

Незважаючи на відсутність зв'язку між FGF-23 і МЩКТ, деякі дослідження повідомляють про значний зв'язок між рівнями FGF23 і

ризиком остеопоротичних переломів. Mirza, M.A. та інші повідомили про зв'язок між вищими рівнями FGF-23 і підвищеним ризиком переломів хребців, але не невертебральних переломів серед 2868 чоловіків похилого віку зі Швеції. Ризики переломів були найбільшими, коли рівні FGF-23 були більше 55,7 пг/мл [159]. Проведене дослідження в японській популяції з ранньою хронічною хворобою нирок (ХХН) дало змогу визначити, що рівень FGF-23 величиною 56,8 пг/мл був оптимальною пороговою точкою для прогнозування перелому хребця [160].

Навпаки, Lane et al. [161] не виявили жодного суттєвого зв'язку між частотою переломів хребта, інших переломів, великих остеопоротичних переломів або переломів хребців і FGF-23 серед чоловіків-шведів похилого віку. Isakova, T. та інші і Jovanovich, A. et al. також повідомили про відсутність істотного зв'язку між ризиком переломів і рівнями FGF-23 серед людей похилого віку незалежно від статі [152, 162].

З'ясовано, що стратифікація на основі оціненої швидкості клубочкової фільтрації має значний вплив на зв'язок між FGF-23 і ризиком переломів. Mirza, M.A. та ін. виявили підвищення ризику всіх переломів на 31% у пацієнтів із рШКФ > 71,5 мл/хв/1,73 м², але не було виявлено суттєвого зв'язку у пацієнтів із рШКФ нижче цього значення [159]. Навпаки, Lane et al. виявили удвічі підвищений ризик невертебральних переломів у пацієнтів з eGFR < 60 мл/хв/1,73 м² у літніх чоловіків, але не було виявлено істотного зв'язку між рівнями FGF23 і ризиком переломів вище цього значення [161].

Опрацьовані літературні дані підтверджують, що склеростин є предиктором остеопорозу, але не остеопоротичних переломів, тоді як FGF-23 є предиктором остеопоротичних переломів, залежно від інших валідаційних досліджень. Ці маркери можуть допомогти скласти уявлення про основні причини низької МЦКТ або переломів у пацієнтів. Окрім того, їх слід використовувати разом з іншими маркерами обміну кісткової тканини, оскільки ремоделювання кістки є складним процесом, що включає кілька типів клітин. Оскільки референтні значення для цих маркерів, пов'язаних з

остеоцитами, не встановлені, їх діагностична цінність може бути сумнівною. Тому, базові значення для окремих пацієнтів слід отримувати та контролювати протягом усього захворювання та процесу лікування, щоб зробити логічне судження про стан здоров'я кісток пацієнтів. Водночас рівень цих біомаркерів треба інтерпретувати разом із факторами, що впливають на їхні рівні, такими як вік, стать та супутня патологія.

1.5 Роль хемерину у механізмах розвитку та прогресування цукрового діабету та ожиріння

Молекулу хемерину вперше ідентифікували на псоріатичній шкірі в 1998 році. Він не був прийнятий як адипокін і називався хемерином до 2007 року [189]. Було показано, що хемерин знижує адипоцитну експресію генів, які відіграють роль у гомеостазі глюкози та ліпідів в адипоцитах, регулює диференціацію жирової тканини, демонструючи аутокринні та/або паракринні ефекти [190,191]. Також було встановлено, що він викликає резистентність до інсуліну, порушуючи поглинання глюкози та сигнал рецептора інсуліну в клітинах опорно-рухового апарату. Позитивна кореляція між хемерином і такими параметрами, як резистентність до інсуліну, індекс маси тіла та тригліцериди, дозволила довести, що цей адипокін бере участь у метаболічних захворюваннях [192].

Хемерин - це білок, кодований геном *Agres2*, який діє через ендокринну або паракринну регуляцію. Хемерин може зв'язуватися зі своїм рецептором, регулювати чутливість до інсуліну та диференціацію адипоцитів і, таким чином, впливати на метаболізм глюкози та ліпідів. З'являється все більше доказів того, що він також відіграє важливу роль у таких захворюваннях, які викликають запалення та рак [193].

Фізіологічна концентрація хемерину в плазмі крові у людини становить приблизно 50 нг/мл [194].

Хемерин широко представлений в ендокринній і м'язовій тканинах, шкірі, легенях, печінці, підшлунковій залозі та жировій тканині, але найбільше - у жировій тканині та печінці [195,196]. Хемерин також був виявлений у хрящовій та синовіальній рідинах, де він інтенсифікував вироблення прозапальних цитокінів і брав участь у дегенерації та окостенінні хряща [197].

Хемерин спочатку продукується як препрохемерин, потім розщеплюється на прохемерин, неактивний попередник ізоформи, що циркулює в крові. Активна ізоформа хемерину продукується шляхом посттрансляційної обробки, яка тягне за собою видалення 20 амінокислот з С-терміналу прохемерину різними сериновими та цистеїновими протеазами, такими як плазмін, карбоксипептидази, катепсина, фактор XIIIa та фактор X [198]. Основна ізоформа хемерину складається з 163 амінокислот, на той час як інші ізоформи мають різну кількість амінокислот щодо довжини цієї ізоформи [198, 199,200]. Згідно з літературними даними, ізоформа Chem157 має найбільшу активність, за нею йдуть Chem158, Chem156 та Chem155 у крові, синовії, шкірі та адипоцитах. Chem125, Chem144, Chem152, Chem154 та Chem162 є неактивними ізоформами хемерину [198, 199]. Найбільш поширеною ізольованою формою хемерину в крові є попередник (Chem163), що продукується печінкою і секретується в кровоплин [198, 201, 202].

Активація Chem163 може виявлятися через процеси запалення, коагуляції чи фібринолізу [198,202]. Щодо кровоносних судин хемерин як рекомбінантний пептид викликає скорочення артерій [203].

Хемерин є плейотропним фактором, який бере участь у запаленні, адипогенезі, ангиогенезі та енергетичному обміні. Тобто було показано, що він відіграє роль у різноманітних захворюваннях [204, 205, 206]

Зміни в секреції сигнальних молекул, що походять з жирової тканини при запаленні, привертають увагу в патогенезі ЦД 2 типу. Хемерин, одна з сигнальних молекул жирового походження [207, 208].

Окрім того, що біла жирова тканина функціонує як довгостроковий резервуар енергії, вона також відома як ендокринний орган, який виділяє низку біоактивних молекул, визначених як адипокіни. Адипокіни є важливими регуляторами розвитку і функціонування жирової тканини, а також мають важливий вплив на метаболізм глюкози в різних тканинах і на загальний енергетичний баланс на системному рівні. Відомо, що ожиріння змінює циркулюючі рівні багатьох адипокінів. Було стверджено, що цей стан співіснував із ожирінням і сприяв метаболічним змінам, які зрештою спричинили ЦД2 типу [209, 210]. Інший механізм, у якому коливання рівнів адипокіну сприяють T2DM, включає інсулінорезистентність, опосередковану запаленням. Інсулінорезистентність призводить до підвищення концентрації глюкози за рахунок зниження поглинання глюкози периферичними тканинами та збільшення виробництва глюкози в печінці. Інсулінорезистентність викликає посилений ліполіз і вивільнення вільних жирних кислот в адипоцитах і посилений синтез ліпідів у печінці [211, 212]. У дослідженні Ferland, D. J., та ін., пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мали підвищені рівні глюкози, HbA1c, інсуліну, загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ЛПНЩ, а також знижувалися рівні холестерину ЛПВЩ [222].

В інших дослідженнях було виявлено, що рівні хемерину були значно вищими у пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД 2 типу, ніж у контрольній групі. Є багато досліджень, які повідомляють, що рівні хемерину були вищими у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, ніж у здорових осіб контролю, що узгоджується з результатами цього дослідження [213, 214].

Хемерин регулює ключові ефекти метаболізму глюкози та ліпідів, такі як фермент діацилгліцерол-ацилтрансфераза, який відіграє роль у синтезі тригліцеридів, адипокіни (адипонектин, лептин тощо) і транспортер глюкози 4 у зрілих адипоцитах [215]. Вплив хемерину на метаболізм глюкози все ще

залишається дискусійним через суперечливі результати, отримані в дослідженнях *in vivo* та *in vitro*.

У дослідженні Ernst MC та ін. повідомлялося про помірне збільшення інсуліноіндукованого поглинання глюкози та фосфорилування IRS-1 після короткої стимуляції низькими концентраціями хемерину, тоді як більш тривала стимуляція більш високими концентраціями хемерину зменшувала інсуліноіндуковане поглинання глюкози в тих самих клітинах [216]. Крім того, було виявлено, що введення щурам хемерину спричинювало пригнічення поглинання глюкози в жировій тканині, печінці та скелетних м'язах і до підвищення непереносимості глюкози. У той час, як індуковане хемерином порушення регуляції поглинання глюкози в культурах адипоцитів і міоцитів свідчить про інсулінозалежний механізм GLUT4, зниження рівня інсуліну в сироватці крові та поглинання глюкози печінкою у мишей із ожирінням/діабетом (db/db) свідчить про інсулінозалежний механізм GLUT2 [216].

Таким чином, механізми зміни гомеостазу глюкози, викликані хемерином, досі незрозумілі, і ці суперечливі результати показують необхідність уточнення ролі хемерину в метаболізмі глюкози.

Також є відомості про дослідженні концентрації хемерину в крові дітей: було виявлено значно вищий рівень цього біомаркера у дітей з ожирінням порівняно з дітьми з нормальною вагою [217].

Потрібні подальші дослідження, щоб зрозуміти складну структуру сигнальних шляхів молекул хемерину, а також фізіологічну важливість цих молекул як регуляторів метаболізму, особливо в людей.

Серед опублікованих результатів є певна суперечливість. Більшість досліджень повідомляють про вищі рівні хемерину в сироватці крові у суб'єктів із порушенням гомеостазу глюкози та позитивні кореляції між рівнем цього адипокіну та кількома параметрами, пов'язаними з глікемічним контролем, такими як рівень глюкози натще, інсулін натще або HOMA-IR. Тим не менш, в інших дослідженнях не було відмінностей у рівні

хемерину між суб'єктами з хорошим контролем глікемії та суб'єктами з із порушенням гомеостазу глюкози [218].

За даними Léniz, A., не було визначено статистично значущої різниці між групами за статевим розподілом ($p > 0,05$). У дослідженні стверджувалось, що існувала статистично значуща різниця між контрольною групою та групою пацієнтів із уперше діагностованим ЦД 2 типу за ІМТ, окружністю талії та середнім віком ($p < 0,001$). Окрім того, була значна різниця між групами щодо глюкози, HbA1c, інсуліну, HOMA-IR та результатами ліпідної панелі [218].

Численні дослідження вивчали потенційну роль хемерину в змінах глікемічного контролю, таких як резистентність до інсуліну та діабет 2 типу у людей. Хоча переважна більшість досліджень показали позитивну кореляцію між рівнем хемерину та поганим контролем глікемії, загального консенсусу не було досягнуто [219-222].

Рівень хемерину разом з іншими запальними біомаркерами збільшується при триваючому запальному процесі у групі з ожирінням високого ризику, що свідчить про переддіабетичний стан [223].

Хемерин — багатофункціональний пептид, який бере участь у метаболізмі ліпідів і глюкози. Підвищені рівні цього пептиду пов'язані з резистентністю до інсуліну та системним запаленням [223].

Хемерин є фактором ризику остеопорозу, однак його зв'язок з остеопоротичним переломом недостатньо вивчений. Літературні дані свідчать про інгібуючий ефект хемерину на диференціювання та проліферацію остеобластів через інгібування передачі сигналів Wnt/ β -катеніну, а також про стимулюючу дію хемерину на диференціювання та проліферацію остеокластів через активацію передачі сигналів RANK [187, 198, 211] (рис . 1.5.1).

Експериментальні дані показали, що хемерин регулює диференціювання остеобластів, не впливаючи на остеокласти [198, 211].

Проте є інша інформація, яка є свідченням того, що дефіцит хемерину знижує остеогенез і кісткову масу [224]. Хоча обидва дослідження підкреслюють вплив хемерину на метаболізм кісток, обидва звіти відрізняються пропонованими ефектами хемерину. Зокрема, інший нещодавній звіт зосереджувався на здатності хемерину збільшувати кісткову масу шляхом впливу на остеогенну диференціацію, тимчасом як підкреслювався вплив хемерину на диференціювання остеобластів і остеокластів через інгібування сигналізації Wnt/ β -катеніну та активацію сигналізації RANK. Однак інше дослідження не виявило впливу хемерину на остеокластогенез і диференціацію остеокластів *in vitro*. Окрім того, слід зазначити, що два дослідження відрізнялися статтю проаналізованих моделей [225].

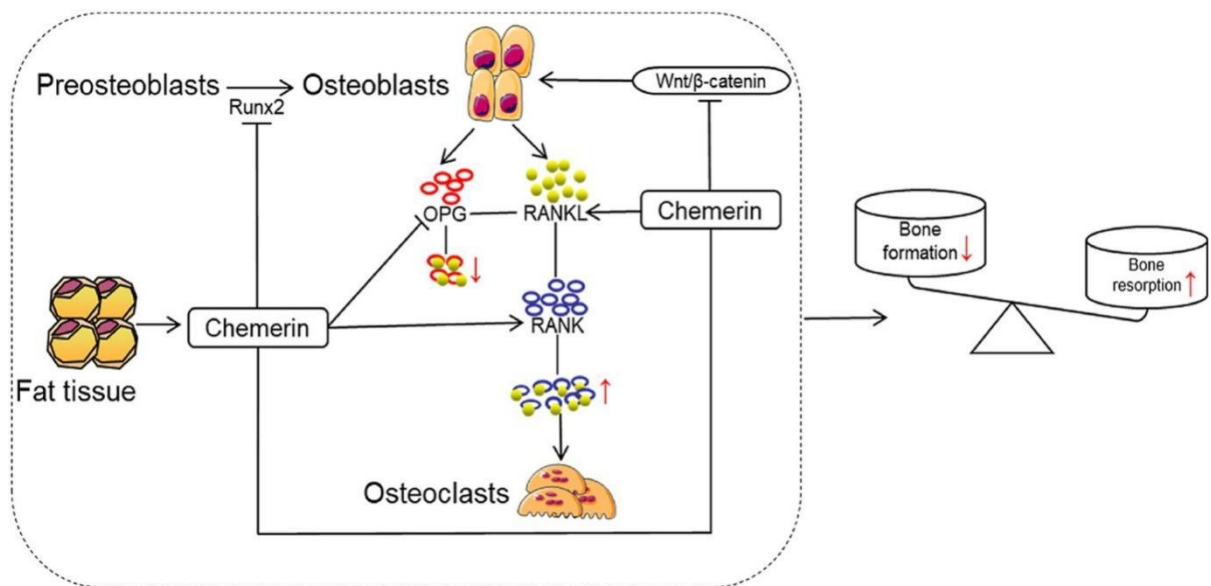


Рисунок 1.5.1. Механізм ремоделювання кістки через втрату хемерину (Нап, L. та інші, 2021)

Цікаво, що в одному з досліджень рівень хемерину негативно корелював з МЦКТ, а більш високий рівень хемерину був загалом виявлений у пацієнтів з остеопоротичним переломом порівняно з пацієнтами без них ($p < 0,05$) [224].

Повідомляється, що ризик остеопоротичних переломів був у 2,75 рази вищим у суб'єктів із кожним збільшенням стандартного відхилення хемерину [221]. Хемерин є сильним і незалежним фактором ризику переломів, пов'язаних з остеопорозом, серед літніх жінок Китаю [226]. Окрім того, існує зв'язок між рівнем циркулюючого хемерину та МЩКТ або остеопорозом у людей [230 – 233].

До цього часу вплив хемерину на метаболізм кісткової тканини було вивчено як на моделях тварин, так і в популяції людей (проте дещо менше), однак можливість використання хемерину як корисного біомаркера для виявлення остеопоротичних переломів досі залишається незрозумілою.

Низкою авторів з'ясовано, що рівень хемерину в сироватці був обернено пропорційний МЩКТ як у поперековому відділі хребта, так і в шийці стегнової кістки. Тобто рівень хемерину в сироватці був значно вищим у пацієнтів з остеопоротичним переломом порівняно зі здоровими особами контролю ($p=0,001$) [234].

З'ясовано, що в жінок у пременопаузі та постменопаузі, які хворіли на остеопороз, рівень гормонів резистину, адипонектину та хемерину був значно вищий порівняно з контрольною групою [235].

Епідеміологічні дослідження підтвердили, що хемерин може мати зв'язок з остеопорозом і МЩКТ [236,237]. Слід зазначити, що були суперечливі дані про те, що рівень хемерину в сироватці крові був задокументований вищим або нижчим у пацієнтів з остеопорозом порівняно з контрольними здоровими особами [237,238]. Причини цих суперечливих результатів можна пояснити відмінностями у розмірі вибірки, досліджуваній популяції або впливом статі чи ожиріння. Щоб мінімізувати цю можливість, необхідним є вивчення рівнів хемерину залежно від ІМТ як у чоловіків, так і в жінок. Слід також акцентувати увагу на тому, що більшість клінічних досліджень присвячені аналізу сполученого перебігу ЦД з ОП та даних лабораторного та інструментального обстеження суперечливі, проте немає жодного переконливого дослідження, яке б оцінювало рівні

склеротину, фактору росту фібробластів-23 та хемерину у пацієнтів з цукровим діабетом та остеопорозом залежно від ІМТ та розподілу жирової клітини. Означене було підставою до проведення наступного дослідження.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження

Дисертаційна робота виконана на кафедрі загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету (ХНМУ) на базі Науково-навчального медичного центру «Університетська клініка» ХНМУ в рамках науково-дослідницької роботи кафедри «Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними і дисметаболічними артропатіями та шляхи їхньої медикаментозної корекції», № держ. реєстрації: 0116U004987.

Дослідження було схвалено комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протоколи № 07 від 07.10.2020 р. та №3 від 01.11.2023 р.). Під час проведення дослідження були дотримані етичні стандарти «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципи належної клінічної практики (ICH GCP, 1996р.) та чинного національного законодавства (наказ МОЗ України №281 від 01.11.2008р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»), закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики», зі змінами і доповненнями.

Обстеження хворих відбувалося на етапі стаціонарного та амбулаторного нагляду; інформаційними джерелами даних були історії хвороби та медичні карти амбулаторних хворих (ф. 025/о). Дослідження виконувалося згідно з міжнародними стандартами: кожного пацієнта

ознайомлювали з етапами роботи, після чого отримували письмову згоду на проведення дослідження.

Кожного пацієнта було проінформовано щодо мети, завдань, методів дослідження та можливого дискомфорту під час діагностичних процедур. Пацієнтам було роз'яснено, що їхнє рішення стати учасником дослідження не впливає на якість надання медичної допомоги, вони добровільно вирішили взяти участь у дослідженні та підписали інформовану згоду пацієнта. Також пацієнтів було поінформовано, що вони можуть вийти з дослідження в будь-який час без пояснення причин, і їхнє рішення не буде впливати на отримання медичної допомоги.

Критерії включення в дослідження: наявність компенсованого цукрового діабету 2 типу, ожиріння або надлишкова маса тіла; вік від 18 до 75 років.

Критерії виключення з дослідження: діти до 18 років, відсутність інформованої згоди або відмова від участі в дослідженні на будь-якому етапі; перенесені раніше вірусні гепатити; вагітні жінки; ВІЛ-позитивні або люди, хворі на СНІД; пацієнти з гострими або хронічними запальними процесами різної локалізації; дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, неконтрольована артеріальна гіпертензія, зокрема, гіпертонічна хвороба III ст.; хронічна серцева недостатність; хронічна обструктивна хвороба легень, захворювання нирок; хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються синдромом мальабсорбції; прийом глюкокортикостероїдів, антиконвульсантів, сечогінних препаратів.

На підставі класифікації глікемічних розладів ВООЗ (2006 р.) та згідно з наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. 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 ендogenous інсуліну)[239]. Діагноз компенсованого ЦД-2 ґрунтувався на висновках, які представлені в

амбулаторних картах пацієнтів. Також для всіх пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну було обчислено індекс НОМА-IR.

Діагноз остеопороз встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. [240]. Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) проводили при інтерпретації показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), отриманої при проведенні DEXA на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). За рекомендацією ISCD (2019) - Z-показник, рекомендований для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Z-показник $-2,0$ SD або нижче визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0$ SD «у межах очікуваного діапазону для віку» [243].

Верифікація діагнозу ожиріння (ОЖ) здійснювалася на підставі уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ожиріння», ВООЗ, 1997 р. та International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.).

Критерієм наявності надмірної ваги або ожиріння є індекс Кетле, або індекс маси тіла (ІМТ). $ІМТ = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст (м)}^2$

Результати інтерпретували згідно з класифікацією:

- ІМТ: 18,5-24,9 - нормальна маса тіла;
- ІМТ: 25-29,9 - надлишок маси тіла;
- ІМТ: 30-34,9 - ожиріння 1-го ступеня;
- ІМТ: 35-39,9 - ожиріння 2-го ступеня;
- ІМТ: 40 і більше - ожиріння 3-го ступеня.

Також проводили обчислення інших антропометричних параметрів: об'єму талії (ОТ) та об'єму стегон (ОС).

Для визначення характеру розподілу жирової тканини застосовувався індекс співвідношення талії/стегно (ОТ/ОС): $ОТ = \frac{ОТ}{ОС}$

ОТ вимірювали сантиметровою стрічкою як найменший об'єм нижче грудної клітки над пупком; ОС – як найбільший об'єм на рівні стегна. Значення $ОТ > 102$ см для чоловіків та $> 0,89$ см для жінок (за АТР III - 2001)

й значення індексу ОТ/ОС $> 0,90$ см для чоловіків та $> 0,85$ см для жіночої статі приймали за ознаку абдомінального ожиріння.

Визначення розподілу жирової тканини в організмі досліджували за допомогою ваг для характеристики складу тіла - OMRON BF511 (Японія). Ідентифікували вміст вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) та підшкірної жирової тканини (ПЖТ).

Проводили комплексне загальноклінічне дослідження: клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, загальний білок, глюкоза, електроліти крові, АЛТ, АСТ, СРБ, сечова кислота, ліпідний спектр з визначенням вмісту загального холестерину сироватки крові (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПЗЩ), тригліцеридів (ТГ), індексу атерогенності (ІА). З метою диференційної діагностики додатково визначали ревматоїдний фактор.

Для оцінки особливостей вуглеводного метаболізму пацієнтам визначали рівень глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та інсуліну натще, обчислювали індекс НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

З метою прогнозування перебігу остеопенічних станів у сироватці хворих на цукровий діабет 2 типу визначали рівні фактору росту фібробластів 23, склеростину та хемерину.

Лабораторні дослідження виконувались на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ, яка акредитована вищими атестаційними комісіями МОЗ України.

У дослідженні взяли участь 123 особи, серед яких 83 хворих з верифікованим діагнозом цукровий діабет 2 типу (ЦД), який мав перебіг на тлі підвищеної маси тіла або ожирінні (основна група) та 20 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та нормальним ІМТ (група порівняння). Середній вік хворих основної групи дорівнював $43,3 \pm 4,6$ року, серед них переважали

чоловіки 44 (53%). Пацієнти групи порівняння мали середній вік за групою $44,1 \pm 2,1$ року та розподілом за гендерними ознаками були тотожними основній групі (табл. 2.1.1).

Таблиця 2.1.1

Характеристика груп обстежених хворих за віком та статтю

Показник / групи обстежених		Основна група		Група порівняння	
		абс.	%	абс.	%
Стать, n (%)	чоловіки	44	53	11	55
	жінки	39	47	9	45
Середній вік (M+,-SD)	чоловіки	41,4 \pm 2,1		42,7 \pm 1,1	
	жінки	39,35 \pm 1,8		37,43 \pm 2,9	

Тобто групи досліджуваних були тотожними за віком (критерій Манна-Уїтні, $U=1521$, $p=0,4142$) і статтю (КХП, $X^2=0,094$, $df=1$, $p=0,713$).

До контрольної групи залучено 20 практично здорових осіб аналогічного віку ($42,1 \pm 2,8$ року) та статі (12 чоловіків – 60% та 8 жінок – 40%).

Належність усіх пацієнтів до працездатних груп населення підкреслювала соціально-економічну важливість вивчення обраної теми.

2.2 Клінічна характеристика хворих

Час після встановлення діагнозу ЦД у середньому за групами коливався від 1 до 13 років (у середньому $6,7 \pm 2,4$ року).

Тривалість цукрового діабету в основній групі хворих була в межах 1-13 років з інтерквартиримальним розмахом 3-6 (ІР) років і з медіальною тенденцією – 4 роки. Аналогічні показники в групі порівняння відповідали: 2-11 років, ІР – 3-6 років та медіальна тенденція – 5 років.

За тривалістю захворювання на цукровий діабет усі досліджені пацієнти були розподілені на 3 підгрупи (табл.2.2.1).

Таблиця 2.2.1

Тривалість захворювання на цукровий діабет 2 типу досліджених груп

Обстежені пацієнти (n=125)		Основна група (n=83)		Група порівняння (n=20)	
		абс.	%	абс.	%
Тривалість анамнезу	До 5 років	32	38,6	7	35
	6 – 10 років	13	15,7	2	10
	Більше 10 років	38	45,7	11	55

У всіх обстежених хворих ЦД 2 типу мав перебіг у межах середньої тяжкості та відповідав компенсації вуглеводного обміну.

З урахуванням ІМТ розподіл пацієнтів основної групи відповідав такому: надлишок маси тіла (НМТ) визначали у 14 випадках (16,9%); I ступінь ожиріння був встановлений у 23 хворих (27,7%), II ступінь – у 31 (37,3%) та III ступінь – у 15 (18,1%) пацієнтів. Також проводили підрахування антропометричних параметрів: об'єм талії (ОТ), об'єм стегон (ОС), а також співвідношення ОТ/ОС (табл. 2.2.2).

Антропометричні показники хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від ІМТ

Показник	Хворі з цукровим діабетом 2 типу					
	з нормаль- ною вагою	з надлишко- вою вагою	ожиріння I ст.	ожиріння II ст.	ожиріння III ст.	Контро- льна група
Зріст, см	168,5	171	169	170,5	172,4	173
Вага, кг	68	81*	88,5*	100 *	121*	67
ІМТ, кг/м ²	24,3	29,5*	32,9*	37,7*	42*	22,7
ТабОТ, см	80	94*	126*	144*	164*	81
ОС, см	95	105*	112*	131*	146*	89
ОТ/ОС	0,84	0,89	1,13*	1,09*	1,12*	0,91

Примітка: * $p < 0,05$ – різниця щодо показників контрольної групи є статистично значущою.

При опитуванні пацієнтів було встановлено, що найбільш частою клінічною ознакою при цукровому діабеті 2 типу в обох групах обстежених була сухість у роті та часте сечовипускання (табл. 2.2.3).

Таблиця 2.2.3

Клінічні прояви ЦД 2 типу у хворих, які були обстежені

Скарги	Основна група (n=83)		Група порівняння (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
Сухість у роті	76	91,6	15	75
Часте сечовипускання	72	86,7	15	75
Онїміння кінцівок	54	65,1	9	45
Спрага	68	81,9	16	80
Зуд статевих органів	32	38,6	2	10
Сухість шкіри	18	21,7	5	25
Погіршення гостроти зору	11	13,3	5	25
Пекучий біль нижніх кінцівок	47	56,6	12	60
Збільшення ваги впродовж останнього року	74	89,2	1	5

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) проводили при інтерпретації показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), отриманої при проведенні DEXA на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). За рекомендацією ISCD (2019) - Z-показник, рекомендований для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Z-показник $-2,0$ SD або нижче визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0$ SD «у межах очікуваного діапазону для віку». Термін «остеопенія» зберігається, але перевага віддається «низькій кістковій масі» або «низькій щільності кісткової тканини» [243] (табл. 2.2.4).

Таблиця 2.2.4

Частота та характер абсорбціометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу

Групи хворих		Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA			
		низька щільність кісткової тканини		без змін	
Кількість	абс.	абс.	%	абс.	%
Основна група	83	64	77,1	19	22,9
Група порівняння	20	10	50	10	50

Для прогнозу виражених проявів остеопенічного синдрому деякі автори виокремлюють додаткові підгрупи [244], тому ми умовно розділили групу з низькою щільністю кісткової тканини на підгрупи з «початковими проявами остеопенічного синдрому» (Z- критерій коливався від -2,0 до - 2,5 SD) та «з вираженими проявами остеопенічного синдрому» (табл. 2.2.5).

Таблиця 2.2.5

Частота та характер абсорбціометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих з цукровим діабетом 2 типу

Хворі		Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA					
		з початковими проявами остеопенічного синдрому		з вираженими проявами остеопенічного синдрому		без змін	
Кількість	абс.	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група	83	33	39,8	31	37,3	19	22,9
Група порівняння	20	4	20	6	30	10	50

Таким чином, у більшості хворих на ЦД 2 типу, що має перебіг на тлі ожиріння, були визначені зміни у МЩКТ, тобто встановлені остеопоротичні стани.

При визначенні МЩКТ методом DEXA середнє значення Z-критерію для пацієнтів з ізольованим ЦД 2 типу становило $-0,67 \pm 0,21$ SD, а у пацієнтів з ЦД 2 типу та зміненою масою тіла – $-1,5 \pm 0,18$ SD.

При дослідженні рівня глюкози у хворих основної групи середній показник по групі дорівнював $8,28 \pm 0,97$ ммоль/л, вміст глікозильованого гемоглобіну – $9,59 \pm 1,68\%$, а вміст інсуліну – $33,2$ мкМО/мл. У групі порівняння зазначені показники дорівнювали $7,23 \pm 0,84$ ммоль/л, $9,02 \pm 1,32\%$ та $26,1$ мкМО/мл відповідно.

Розподіл жирової компоненти у хворих на ЦД 2 типу з нормальною масою тіла (20 хворих групи порівняння) відповідав: ПЖТ становила $21,8 \pm 1,7\%$, ВЖТ – $10,2 \pm 1,3\%$. При визначенні розподілу вісцеральної та підшкірної жирової тканини у хворих основної групи було показано, що зі збільшенням ІМТ підвищується відсотковий вміст жирової тканини, але її перерозподіл між ВЖТ та ПЖТ був неоднаковим (табл. 2.2.6).

Таблиця 2.2.6

Розподіл жирової тканини у хворих основної групи з урахуванням ІМТ

Показник компонентного складу тіла	Показник ІМТ				
	контроль (n=20)	НМТ (n=17)	ОЖ 1 ст. (n=23)	ОЖ 2 ст. (n=31)	ОЖ 3 ст. (n=15)
ПЖТ, %	$21,8 \pm 1,7$	$30,6 \pm 1,4^*$	$32,7 \pm 1,4^*$	$41,7 \pm 2,2^*$	$38,3 \pm 1,9^*$
ВЖТ, %	$10,2 \pm 1,3$	$19,0 \pm 4,4^*$	$18,1 \pm 1,3^*$	$20,9 \pm 1,3^*$	$27,6 \pm 1,1^*$

Примітка: $p < 0,05$; * - по відношенню до групи контролю.

Таким чином, у хворих з надлишковою масою тіла та з ЦД 2 типу загальний відсоток жирової тканини збільшувався в 1,55 раза щодо групи контролю; при ОЖ 1 ст. – в 1,6 раза; при ОЖ 2 ст. – майже в 2 рази та при ОЖ 3 ст. – у 2,1 раза. Водночас компонентний склад жирової тканини

відрізнявся між групами. Так, вміст ПЖТ мінімально збільшувався (в 1,4 раза) при НМТ, проти його підвищення у 1,8 раза – при ОЖ 3 ст. Також у всіх хворих визначені вірогідні відмінності щодо вмісту ВЖТ при порівнянні з пацієнтами групи контролю. Найвищими ці показники були у хворих з ОЖ 2 та 3 ст.: вміст ВЖТ перевищував показник контролю у 2 та 2,7 раза відповідно ($p < 0,01$). Причому встановлено, що при ОЖ 2 ст. накопичення різних складових жирової тканини було майже однаковим: вміст ПЖТ збільшувався у 1,9 раза, ВЖТ – у 2 рази. Також слід відзначити, що зростання відсоткового вмісту ВЖТ у міру збільшення стадії ожиріння було більш суттєвим (до 2,7 раза) при ОЖ 3 ст. щодо контролю. Водночас вміст ПЖТ при порівнянні зазначених груп збільшувався у 1,8 раза. Тобто при 3 ст. ожиріння накопичення ВЖТ значно випереджало показник ПЖТ.

При вивченні показників ліпідного спектру крові було встановлено розвиток гіперліпідемії, основними «вкладниками» якої виступили ЗХС, ЛПНЩ та ТГ (табл.2.2.7).

Таблиця 2.2.7

Стан ліпідного спектру крові у хворих на ЦД 2 типу з урахуванням ІМТ

Показники	Досліджувані групи					
	Контроль на, n=20	з НМТ, n=14	з ОЖ 1ст., n=23	з ОЖ 2 ст., n=31	з ОЖ 3 ст. n=15	порівнян ня, n=20
ЗХС, ммоль/ л	4,63 [^] (4,25; 4,79)	5,63* [^] (4,0; 6,7)	6,1* [^] (4,36; 7,2)	6,4* [^] (4,6; 7,8)	7,4* [^] (6,8; 8,2)	4,93* (4,0; 6,3)
ХС ЛПНЩ ммоль/ л	2,73 [^] (2,4;2,95)	3,5* [^] (2,7; 4,5)	4,0* [^] (3,2; 6,1)	4,5* [^] (3,7; 6,5)	5,92* [^] (4,3; 7,2)	3,1* (2,5; 3,7)
ХС ЛПВЩ ммоль/ л	1,9 [^] (1,5; 2,3)	1,27* [^] (1,1; 1,3)	1,17* [^] (1,0; 1,2)	1,06* [^] (0,9; 1,1)	0,94* [^] (0,8; 1,0)	1,44* (1,23;1,5)
ТГ, ммоль/ л	0,82 [^] (0,78; 0,9)	1,8* [^] (1,2; 2,2)	2,0* [^] (1,4; 2,9)	2,44* [^] (1,7; 3,1)	2,81* [^] (2,1; 3,5)	1,02* (0,8; 1,9)
КА	2,29 [^] (1,91; 2,65)	5,62* [^] (5,14; 6,5)	6,2* [^] (5,24; 6,68)	6,47* [^] (5,98; 7,0)	6,4* [^] (5,9; 6,6)	4,5* (3,3; 5,6)

Примітка: $p < 0,05^*$ – вірогідність різниці при порівнянні з хворими групи контролю; $p < 0,05^{\wedge}$ – вірогідність різниці при порівнянні з хворими групи зіставлення.

Показники клінічного аналізу крові та сечі в обох групах змін не виявили. Одночасно визначили показники загального білірубіну, альбуміну, загального білка, активності ферментів: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЛФ, рівнів сечової

кислоти, сечовини. Визначили підвищення рівня АЛТ в основній групі на 20% (від верхньої межі референтних значень) у жінок та на 15 % у чоловіків.

При пальпації за методикою Образцова-Стражеска та перкусії за методикою Курлова у хворих основної групи визначили збільшення печінки на 1-3 см від краю реберної дуги.

Серед діагностичних знахідок у хворих на цукровий діабет та ожиріння також визначали супутні захворювання, які були в стадії ремісії: гіпертонічну хворобу 2 ст., II ступеня м'якого перебігу (12 осіб – 14,5 %), хронічний безкам'яний холецистит (23 – 27,7 %), хронічний гастрит (12 – 14,5 %), хронічний необструктивний бронхіт (1 – 1,2 %). У групі порівняння зазначений розподіл відповідав 5%, 5%, 10% та 5% відповідно.

Одночасно анамнез з ЦД у родині прослідковувався у 21 особи основної групи, як першої (14 осіб), так і другої лінії спорідненості (7). У групі зіставлення таких осіб було 5 та 4 відповідно. Також у 37 хворих основної групи відмічали надлишкову вагу та/або ожиріння у близьких родичів або членів родини.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в такій публікації:

1. Роль ожиріння та особливостей топографії жирової тканини в перебігу цукрового діабету 2-го типу / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, А. В. Загребельська, Н. В. Малик, О. В. Карая // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2021. - № 4 (48). – С. 147-150.

2.3 Методи обстеження

Лабораторні дослідження виконувалися на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ, акредитованої вищими атестаційними комісіями МОЗ України.

Усім пацієнтам було запропоновано пройти анкету-опитувальник щодо виявлення ранніх ознак остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу, авторами котрої є Тітова, Ю.О., Кравчун, Н.О. (2019) [78].

Анкета-опитувальник щодо виявлення ранніх ознак остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу, включала такі питання:

1. Чи був у ваших батьків встановлений діагноз остеопорозу або перелом після падіння з висоти свого росту або нижче?
2. Чи був у ваших батьків горб (сутулість)?
3. Вам 40 років і більше?
4. Чи був у вас перелом після невеликої травми в дорослому віці?
5. Чи часто ви падаєте (більше, ніж один раз за останній рік) або чи є у вас страх впасти через те, що ви відчуваєте себе тендітним?
6. Чи не зменшився ваш зріст після 40 років більш ніж на 3 см?
7. У вас низька вага (менше 57 кг) або низький індекс маси тіла (ІМТ)?
8. Чи приймали ви коли-небудь глюкокортикоїди (кортизол, преднізолон і т.д.) протягом 3 міс. (Ці препарати часто призначаються для лікування астми, ревматоїдного артриту. Деяких інших запальних захворювань)?
9. Чи встановлювали вам коли-небудь діагноз ревматоїдного артриту?
10. Чи встановлювали вам діагноз патології щитоподібної залози: гіпертиреоз, гіперпаратиреоз, аутоімунний тиреоїдит?
11. Чи встановлювали вам діагноз ЦД 1 або 2 типу, підвищення глікемії натщесерце, порушення толерантності до вуглеводів або глюкози?
12. Ви часто страждаєте інфекційними або запальними захворюваннями ?
13. Чи визначалися у вас коли-небудь недостатність мікроелементів крові?

Для жінок

14. Чи настала у вас менопауза до 45 років?

15. Чи були у вас перерви в менструаціях 12 місяців або більше (за винятком вагітності, менопаузи і видалення матки)?
16. Чи були у вас видалення придатків (яєчників) у віці до 50 років, при цьому ви не застосовували гормон-замісну терапію жіночими статевими гормонами?

Для чоловіків

17. Чи потерпали ви від імпотенції, відсутності лібідо або інших симптомів, пов'язаних з низьким рівнем тестостерону?

Фактори ризику розвитку остеопорозу, на які ви можете вплинути, змінивши свій спосіб життя на краще:

18. Чи випиваєте ви регулярно алкоголь у межах припустимої норми. Тобто не більше ніж 2 порції (1 порція 10 мл) в день?
19. Ви палите або коли-небудь палили сигарети?
20. Чи займаєтесь ви фізичною активністю більше 30 хвилин на день (робота по дому, у саду, прогулянка, біг)?
21. Чи вживаєте ви в їжу молоко і молочні продукти ?
22. Чи буваєте ви щодня на свіжому повітрі (на сонці) щонайменше 10 хвилин, чи приймаєте ви препарати, котрі містять вітамін Д, магній?
23. Чи вживаєте ви в їжу овочі, злакові та крупи, бобові, горіхи і насіння, рибу і морепродукти, гарбуз і какао?
24. Чи вживаєте ви мінеральну воду, збагачену магнієм?
25. Чи маєте ви прихильність до білкової, жирної їжі, алкоголю, кави?

Обсяг досліджень відповідав цілі та поставленим завданням, для цього були використані загальноклінічні (клінічний аналіз крові, кінічний аналіз сечі), біохімічний аналіз крові (загальний білок, ліпідограма: загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПЗЩ), тригліцеридів (ТГ), коефіцієнт

атерогенності (КА), сечова кислота, сечовина, креатинін, глюкоза (венозна кров), електроліти крові, АЛАТ, АСАТ, С-реактивний білок, тимолова проба, ревматоїдний фактор, швидкість клубкової фільтрації визначали за формулою Кокрофта-Голта, котра використовується для оцінки абсолютного кліренсу креатиніну в мл/хв (без урахування поверхні тіла):

Формула Кокрофта-Голта для чоловіків: $K_{кр} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла (кг)} / K_{р\text{плазми}} \times 72$;

Формула Кокрофта-Голта для жінок: $K_{кр} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла (кг)} / K_{р\text{плазми}} \times 72 \times 0,85$.

Алергійний анамнез усіх пацієнтів за їх словами та за даними попередніх медичних обстежень був необтяженим. Також кожен пацієнт заперечував зловживання алкоголем.

Офісний САТ та ДАТ визначали аускультативним методом Короткова за допомогою тонометра ВР АГ1-40 (Microlife AG, Switzerland) у спокої тричі з інтервалом 1-2 хвилини та обчислювали середні арифметичні значення.

Зріст пацієнтів визначали у положенні стоячи за допомогою вертикального зростоміра (діапазон вимірювання – 0-210 см, погрішність – $\pm 1\%$), вимірювання маси тіла проводили на медичних важільних вагах РП-150 (діапазон вимірювання – 1-150 кг, погрішність – $\pm 1\%$) вранці, натще, з попереднім зняттям верхнього одягу та взуття.

Лабораторні дослідження виконувались на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ, акредитованої вищими атестаційними комісіями МОЗ України.

Методом ІФА визначали рівні фактору росту фібробластів 23, склеростину та хемерину.

Забір біологічного матеріалу для визначення рівнів специфічних біомаркерів проводили одноразово, для зменшення травматизації процедура збігалася в часі із заборою крові для інших лабораторних досліджень без виконання додаткових ін'єкцій.

Для лабораторних досліджень натще після 8-14-годинного нічного голодування забирали 10 мл крові з ліктьової вени (проміжну вену ліктя (v. *Intermedia cubiti*), проміжну головну вену (v. *intermedia cephalica*), проміжну основну вену (v. *intermedia basilica*) або головну вену (v. *cephalica*) залежно від анатомічної будови судин пацієнтів.). Тривалість накладення джгута на плече не перевищувала 1 хвилини, сила компресії була мінімальною. Забір крові кваліфікований персонал проводив з дотриманням правил асептики та антисептики у вакуумну систему з попереднім додаванням блокатора реакції згорання крові (ЕДТА – етилендіаміноцтової кислоти). Для здобуття плазми пробірки з кров'ю інкубували 30 хв при (+37)°С. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою згусток, що утворювався, інкубували при (+4) °С протягом однієї години для ретракції згустку. Переносили плазму в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 2000 обертів за хвилину, відокремлювали супернатант і розливали у пробірки типу «Eppendorf». Зберігали зразки при (-20) °С не більш 3 місяців до проведення дослідження [241]. Транспортування матеріалів до лабораторії проводили протягом 60 хвилин у термобоксах із забезпеченням температурного ланцюга.

З метою аналізу вуглеводного обміну визначали рівень глюкози, а також інсуліну натщесерце. Рівень глюкози натще визначали за допомогою біохімічного аналізатора COBAS c311 Roche Diagnostics (Швейцарія) стандартним ферментним методом із застосуванням гексокінази.

Обчислений НОМА-індекс, відображав наявність інсулінорезистентності (ІР) та обчислюється за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{інсулін} \times \text{глюкоза}}{22,5} \quad (\text{формула 1})$$

При значенні НОМА-IR більше 2,77 діагностували інсулінорезистентність.

Рівень інсуліну в плазмі крові визначали при проведенні імуноферментного аналізу (аналізатор імуноферментних реакцій «Immunochem - 2100», 2023 р., США) за допомогою набору реагентів інсулін

– ІФА виробництва фірми DRG (Німеччина). Тест ELISA інсуліну на методі, який ґрунтується на методі твердофазного одностадійного імуноферментного аналізу "сендвіч"-типу. Використані в тесті два види моноклональних антитіл спрямовані за своєю дією на різні антигенні детермінанти молекули інсуліну. Під час інкубації присутній у зразку інсулін реагує з антитілами до інсуліну, кон'югованими з пероксидазою хрому й одночасно - з антитілами до інсуліну, пов'язаними в лунках мікропланшетів. Промивання видаляє не зв'язані антитіла, мічені ферментом. Визначення кон'югату здійснюють за його зв'язком з ферментною реакцією з 3,3'-субстратом, 5,5'-тетраметилбензидину. Реакцію зупиняють додаванням кислоти, щоб отримати колориметричну кінцеву точку для вимірювання оптичної густини на спектрофотометрі. Діапазон вимірюваних концентрацій від 0 – 200 мМО / л, чутливість – 0,75 мМО / л.

Як маркери ліпідного обміну вивчали вміст загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) - пероксидазним методом у плазмі крові. Розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) проводили за формулою Клімова А.М.:

$$КА = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ, \text{ (ммоль/л)} \text{ (формула 2)}$$

де КА – коефіцієнт атерогенності, ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ЛПВЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л).

Рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) обчислювали за формулою: $ЛПДНЩ = ТГ / 2,2$, (ммоль/л), (формула 3), де ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л);

Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) визначали за формулою Фрідвальда: $ЛПНЩ = ЗХ - ТГ / 2,2 - ЛПВЩ$, (ммоль/л), (формула 4), де ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л), ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л), ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності (ммоль/л).

Проведення методики ELISA базується на сендвіч-технології, яка характеризується подвійним зв'язуванням біотин-мічених антитіл з досліджуванним аналізом. Набір реактивів сертифіковано для наукових досліджень та відповідає вимогам нової Європейської директиви (CE) та правилам GMP.

Активність ФРФ-23 сироватки крові визначали методом ІФА з використанням комерційного набору Human EH3058 Human FGF23(Fibroblast Growth Factor 23) ELISA Kit фірми FineTest® (Китай).

Набір Human EH3058 Human FGF23 дістали з холодильника приблизно за 20 хвилин до дослідження та довели його температуру до кімнатної (18-25°C).

Хід дослідження: Промивний буфер. Розбавили 30 мл (15) мл для 48Т концентрованого промивного буфера до 750 мл (375) мл для 48Т промивного буфера дистильованою водою і добре перемішали (опір води становив 18 МОм). Взяли концентрований промивний буфер відповідно до вимог аналізу, потім розбавили його 25 разів і добре перемішали. Кристали, утворені в концентрованому промивному буфері, нагрівали на водяній бані при температурі 40°C до повного розчинення (температура нагріву була нижче 50°C). Перемішували для наступного кроку. Приготовлений промивний буфер використовували за один день.

Стандарти. Центрифугували стандартну пробірку 1 хвилину при 10000 обертів. Позначили її як Нульова пробірка. Додавали 1 мл буфера для розведення зразка в стандартну пробірку. Закрутили кришку пробірки і дали постояти 2 хвилини при кімнатній температурі.

Перевернули пробірку кілька разів, щоб акуратно перемішати.

Центрифугували пробірки 1 хвилину при 1000 обертів, спрямовуючи рідину до дна пробірки і видаляючи її.

Стандартне розведення: промаркували 7 пробірок EP з 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 .

Додали по 0,3 мл буфера для розведення зразка в кожен пробірку.

Додали 0,3 мл розчину з нульової пробірки в 1/2 пробірки і ретельно перемішали.

Перелили 0,3 мл з 1/2 пробірки до 1/4 пробірок і ретельно перемішали.

Перелили 0,3 мл з 1/4 пробірки в 1/8 пробірку і ретельно перемішали, так до 1/64 пробірки. Після чого пробірка містила тільки 0,3 мл буфера для розведення зразка. Стандартна концентрація від нульової пробірки до порожньої пробірки становила 1000 пг/мл, 500 пг/мл, 250 пг/мл, 125 пг/мл, 62,5 пг/мл, 31,25 пг/мл, 15,625 пг/мл, 0 пг/мл. (рис. 2.3.1)

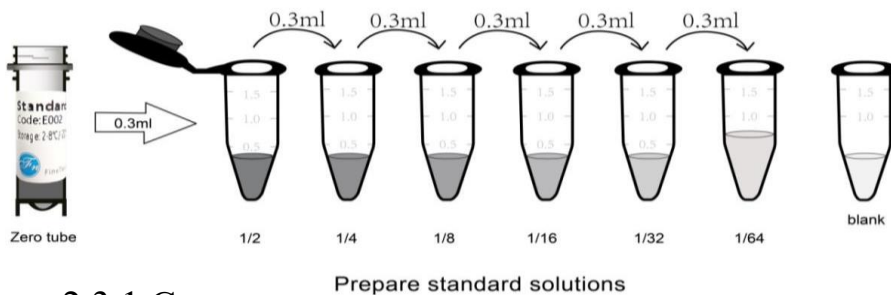


Рисунок 2.3.1 Стандартне розведення

Приготування розчину антитіла, міченого біотином. Робочий розчин слід готувати не пізніше, чим за 30 хв до дослідження.

Об`єм робочого розчину: 100 мкл/лунка x 96 лунок.

Центрифугували 1 хвилину при 1000 обертів на низькій швидкості і опускали концентроване антитіло, мічене біотином, на дно пробірки.

Розбавили біотинільоване детектуюче антитіло буфером для розведення антитіл в співвідношенні 1:99 і ретельно перемішували; додали 10 мкл концентрованого антитіла, міченого біотином, в буфер для розведення антитіл на 990 мкл.

Приготування робочого розчину кон'югату HRP-стрептавідин (SABC).

Крок 1: Додали 100 мкл стандарту, запечатали планшет і інкубували в статичному режимі 90 хвилин при температурі повітря 37°C.

Промивка: Двічі промили пластину без занурення.

Крок 2: Додали 100 мкл робочого розчину антитіл, мічених біотином, у кожен лунку, запечатали планшет і статично інкубували 60 хвилин при температурі повітря 37°C.

Промивка: Промили планшет тричі і кожен раз занурювали у воду на 1 хвилину.

Крок 3: Додали 100 мкл робочого розчину SABC у кожен лунку, запечатали планшет і інкубували в статичному режимі 30 хвилин при температурі повітря 37°C.

Промивка: Промили планшет п'ять разів і кожен раз занурювали у воду на 1 хвилину.

Крок 4: Додали 90 мкл розчину субстрату TMB, запечатали планшет і статично інкубували 15 хвилин при температурі повітря 37°C.

Крок 5: Додали 50 мкл стоп-розчину. Визначили оптичну густину осередків при 450 нм проти «бланку», використали довжину хвилі порівняння 620 нм (допустима довжина хвилі порівняння в діапазоні 610-650 нм).

Підрахунок результатів. Створили логістичну криву з чотирма параметрами, відклавши середнє поглинання для кожного стандарту по осі залежно від концентрації по осі X. Розраховали концентрацію зразка, підставивши значення OD450 в стандартну криву. Розведені зразки помножили на відповідний коефіцієнт розведення.

Визначення Хемерину в сироватці крові здійснювалося за допомогою набору Human EH0092 Chemerin ELISA Kit (Kono Biotech Co., Ltd., КНР) імуноферментним аналізом.

Порядок операції. Набір ґрунтується на технології сендвіч–ферментного імуносорбентного аналізу. Антитіло для захоплення попередньо наносили на 96-лункові планшети.

Буфер для промивання: Концентрат підігріли на водяній бані до 40°C (температура нагрівання не перевищувала 50°C) і обережно перемішували до повного розчинення кристалів. Перед використанням розчин охолоджували до кімнатної температури. Розвели 30 мл (15 мл для 48Т) концентрованого промивного буфера в 750 мл (375 мл для 48Т) деіонізованого промивного буфера. Стандарти: додали 1 мл буфера для розведення зразків в одну стандартну пробірку (позначену як нульова пробірка), тримали пробірку при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і ретельно перемішали. Позначили 7 пробірок EP 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 та заготовкою відповідно. Додали 0,3 мл буфера для розведення зразка в кожену пробірку.

Додали 0,3 мл вищезазначеного стандартного розчину (з нульової пробірки) в 1-у пробірку і ретельно перемішали їх. Перелили 0,3 мл з 1-ї пробірки в 2-у пробірку і ретельно перемішали їх. Перенесли 0,3 мл з 2-ї пробірки в 3-ю пробірку і ретельно перемішали їх, і так далі. Буфер для розведення зразка використовували для контрольної проби.

Приготування робочого розчину міченого біотином антитіла. Підготували його за 1 годину до експерименту. Обчислили необхідний загальний об'єм робочого розчину: 0,1 мл/лунку × кількість лунок. Розвели антитіло для виявлення біотину буфером для розведення антитіл у співвідношенні 1:100 і ретельно перемішали їх (тобто додали 1 мкл міченого біотином антитіла в 99 мкл буфера для розведення антитіл).

Приготування робочого розчину HRP-стрептавідину (SABC): підготували його за 30 хвилин до експерименту. Обчислили необхідний загальний об'єм робочого розчину: 0,1 мл/лунку × кількість лунок. Розвели SABC буфером для розведення SABC у співвідношенні 1:100 і ретельно перемішали (тобто додали 1 мкл SABC до 99 мкл буфера для розведення SABC).

Процедура аналізу. При розведенні проб і реагентів їх повністю і рівномірно перемішали. Перед додаванням ТМВ в лунки врівноважили субстрат ТМВ протягом 30 хвилин при 37°С.

Встановили стандартні тестові зразки (розведені принаймні на 1/2 буфером для розведення зразків), контрольні лунки на попередньо покритому планшеті відповідно, а потім записали їх положення. Промили планшет двічі. Готували стандарти: аліквоту 100 мкл нульової пробірки, 1-ї пробірки, 2-ї, 3-ї, 4-ї, 5-ї, 6-ї пробірки та буфера для розведення зразків (пустого) в стандартні лунки. Додали 100 мкл розведеного зразка в лунки для тестових зразків. Закрили планшет кришкою та інкубували при 37°С протягом 90 хвилин. Промили пластину двічі буфером для промивання. Антитіла, мічені біотином, додали 100 мкл робочого розчину міченого біотином антитіла у вищенаведені лунки (стандарт, тестовий зразок і холості лунки).

Додали розчин на дно кожної лунки, не торкаючись бічної стінки, накрили планшет і інкубували при 37°С протягом 60 хвилин. Промили планшет 3 рази промивним буфером. Кон'югат HRP-стрептавідину (SABC): додали 100 мкл робочого розчину SABC у кожен лунку, накрили планшет та інкубували при 37°С протягом 30 хвилин. Промили планшет 5 разів за допомогою промивного буфера і дали промивному буферу залишатися в лунках кожен раз на 1-2 хвилини. Субстрат ТМВ: додали 90 мкл субстрату ТМВ у кожен лунку, накрили планшет та інкубували при 37°С у темряві протягом 15 хвилин. Зупинка: додали 50 мкл стоп-розчину в кожен лунку. Колір відразу змінився. Порядок додавання стоп-розчину був таким самим, як і розчину субстрату ТМВ. Вимірювання O.D: оцінили O.D. поглинання при 450 нм у Microplate Reader відразу після додавання стоп-розчину.

Визначення рівня склеростину в сироватці крові здійснювалося методом ІФА за допомогою набору Human EH0599 SOST(Sclerostin) ELISA Kit «Biomedica» (США). Дослідження ґрунтується на технології сендвіч-

ферментного імуносорбентного аналізу. Антитіло для захоплення попередньо наносили на 96-лункові планшети.

Хід дослідження. Промивний буфер. Розбавили 30 мл (15) мл для 48Т концентрованого промивного буфера до 750 мл (375) мл для 48Т промивного буфера дистильованою водою і добре перемішали (опір води дорівнював 18 МОм). Взяли концентрований промивний буфер відповідно до вимог аналізу, потім розбавили його 25 разів і добре перемішали.

Кристали, утворені в концентрованому промивному буфері, нагрівали на водяній бані при температурі 40 °С до повного розчинення (температура нагріву була нижче 50 °С). Перемішали для подальшого кроку. Приготовлений промивний буфер використали за один день.

Стандарти. Центрифугували стандартну пробірку 1 хвилину при 10000 обертів. Позначили його як Нульова пробірка. Додали 1 мл буфера для розведення зразка в стандартну пробірку. Закрутили кришку пробірки і дали постояти 2 хвилини при кімнатній температурі.

Перевернули пробірку кілька разів, щоб акуратно перемішати.

Центрифугували пробірки 1 хвилину при 1000 обертів, спрямовуючи рідину до дна пробірки і видаляючи її.

Стандартне розведення: промаркували 7 пробірок EP з 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 .

Додали по 0,3 мл буфера для розведення зразка в кожен пробірку.

Додали 0,3 мл розчину з нульової пробірки в 1/2 пробірки і ретельно перемішали.

Перелили 0,3 мл з 1/2 пробірки до 1/4 пробірки і ретельно перемішали.

Перелили 0,3 мл з 1/4 пробірки в 1/8 пробірку і ретельно перемішали, так до 1/64 пробірки. Після чого пробірка містила тільки 0,3 мл буфера для розведення зразка. Стандартна концентрація від нульової пробірки до порожньої пробірки становила 1000 пг/мл, 500

пг/мл, 250 пг/мл, 125 пг/мл, 62,5 пг/мл, 31,25 пг/мл, 15,625 пг/мл, 0 пг/мл.
(рис. 2.3.2)

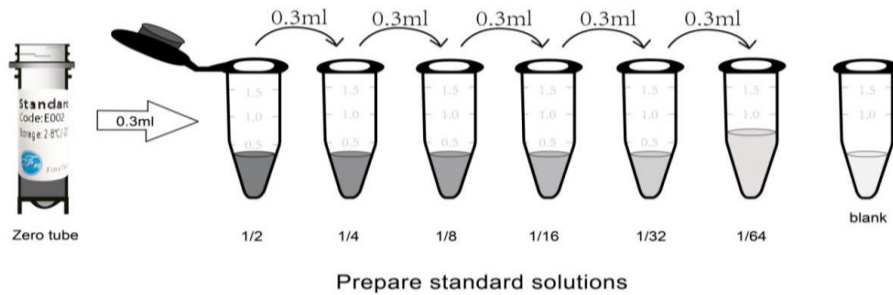


Рисунок 2.3.2 Стандартне розведення

Приготування розчину антитіла, міченого біотином. Робочий розчин слід готувати не пізніше, ніж за 30 хв до дослідження.

Об'єм робочого розчину: 100 мкл/лунка x 96 лунок.

Центрифугували 1 хвилину при 1000 обертів на низькій швидкості і опустили концентроване антитіло, мічене біотином, на дно пробірки.

Розбавили біотинільоване детектуюче антитіло буфером для розведення антитіл у співвідношенні 1:99 і ретельно перемішали (додали 10 мкл концентрованого антитіла, міченого біотином, у буфер для розведення антитіл на 990 мкл).

Приготування робочого розчину кон'югату HRP-стрептавідин (SABC).

Крок 1: Додали 100 мкл стандарту, запечатали планшет і інкубували в статичному режимі 90 хвилин при температурі повітря 37°C.

Промивка: Двічі промили пластину без занурення.

Крок 2: Додали 100 мкл робочого розчину антитіл, мічених біотином, у кожен лунку, запечатали планшет і статично інкубували 60 хвилин при температурі повітря 37°C.

Промивка: Промили планшет три рази і кожен раз занурювали в воду на 1 хвилину.

Крок 3: Додали 100 мкл робочого розчину SABC в кожен лунку, запечатали планшет і інкубували в статичному режимі 30 хвилин при температурі повітря 37°C.

Промивка: Промили планшет п'ять разів і кожен раз занурювали у воду на 1 хвилину.

Крок 4: Додали 90 мкл розчину субстрату TMB, запечатали планшет і статично інкубували 15 хвилин при температурі повітря 37°C.

Крок 5: Додали 50 мкл стоп-розчину. Визначили оптичну густину осередків при 450 нм проти «бланку», використали довжину хвилі порівняння 620 нм (припустима довжина хвилі порівняння в діапазоні 610-650 нм).

Підраунок результатів. Створили логістичну криву з чотирма параметрами, відклавши середнє поглинання для кожного стандарту по осі залежно від концентрації по осі X. Розраховували концентрацію зразка, підставивши значення OD450 в стандартну криву. Розведені зразки помножили на відповідний коефіцієнт розведення.

Визначення розподілу жирової тканини в організмі досліджували за допомогою ваг для характеристики складу тіла - OMRON BF511 (Японія). Визначали вміст вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) та підшкірної жирової тканини (ПЖТ).

Діагностика остеопоротичних станів проводилася за допомогою двохенергетичного рентгенівського абсорбціометра (DEXA) на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). DEXA — це швидкий кількісний метод, який здатний виявляти досить невеликі відсотки втрати кісткової тканини шляхом вимірювання ослаблення через тіло променів рентгенівського випромінювання з низьким випромінюванням із двома різними енергіями фотонів [93], використовуючи гідроксиапатит

(кістковий мінерал) і м'які тканини як контрольні матеріали. Можна оцінити щільність кісткової тканини всього скелета, але найбільш часто вимірюваними ділянками для оцінки ризику остеопорозу за допомогою DXA є проксимальний відділ стегна (і шийка стегна) і поперековий відділ хребта (L1-L4). Техніка DXA з боковими видами хребта використовується для виявлення перелому хребця за допомогою оцінки перелому хребця (VFA), а нещодавно була розроблена оцінка трабекулярної кістки (TBS) також на основі DXA [82].

Сканування проводилося віяловим пучком рентгенівського випромінювання. В апараті використовували рентгенівське випромінювання двох енергетичних діапазонів. Променеве навантаження - 0,1 мкЗв, тривалість сканування - 120 с.

За допомогою методу рентгенівської денситометрії вимірювали МЩКТ у трьох відділах променевої та ліктьової кісток: у середній третині діафізів кісток передпліччя, де в основному міститься кортикальна кісткова тканина; у дистальній третині кісток, що містить більше кортикальної, ніж трабекулярної кісткової тканини; ультрадистальної частини епіфізів, де переважає трабекулярна кісткова тканина. Дослідження включало вимірювання двох величин: 1. Площі проекції досліджуваної ділянки cm^2 (Area); 2. стан мінеральної кісткової тканини (у грамах гідроксиапатиту кальцію) в одиниці довжини (1 см) скануючого шляху (BMC). З даних величин обчислювалася проекційна мінеральна щільність кісткової тканини (BMD), виражена в g/cm^2 (BMC/Area). Для оцінки змін МЩКТ у конкретного досліджуваного показники порівнювалися з нормативною базою даних в апараті. Ступінь зниження мінеральної щільності кісткової тканини нами оцінювалася згідно з прийнятою класифікацією ВООЗ (1994) за Z-критерієм. Z-критерій являє собою кількість стандартних відхилень (SD) вище або нижче за середній показник для осіб аналогічного віку, статі та етносу. T-критерій – це показник, який характеризує кількість стандартних відхилень у порівнянні з піком кісткової маси, тобто із середнім значенням для того віку,

у якому МЩКТ у даній ділянці скелета досягає максимуму. Зниження цього критерію відбувається зі зниженням кісткової маси при збільшенні віку. У межах норми знаходяться значення, що не перевищують $+2,5$ SD і не нижче -1 SD, значення менше -1 SD, але більше $-2,5$ SD відповідають остеопенії. Показники нижче $-2,5$ SD визначають як остеопороз; значення менше $-2,5$ SD за наявності хоча б одного перелому хребця або низькоенергетичного перелому шийки стегна класифікують як тяжкий ОП. Відповідно до прийнятих стандартів МЩКТ обчислюється з точністю до $0,001$ г/см².

Z-критерій – це порівняння з віковою нормою, тобто із середнім значенням для цього віку. Результат порівняння представлений як стандартне відхилення (SD) від відповідної норми. Згідно з рекомендаціями WHO та ISCD (2019 р.) у жінок у менопаузі й чоловіків віком від 50 років і старше використовується T-критерій, а Z-показник рекомендований для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Z-показник $-2,0$ або нижче визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0$ «у межах очікуваного діапазону для віку». Також рекомендовано проводити вимірювання МЩКТ у двох ділянках скелета (поперековому відділі хребта і проксимальному відділі стегнової кістки) [164, 243]. Похибка при визначенні МЩКТ становить 1%.

2.4 Статистична обробка результатів дослідження.

Введення, накопичення, зберігання та первинне сортування даних дослідження здійснювалися в програмі Microsoft Office «Excel 2010». Отримані дані обробляли статистично за допомогою програмного середовища.

Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 8.0 (License Number: 139-845-755) та комп'ютерна програма "Excel 2010" (Microsoft).

На першому етапі розрахунку були отримані описові статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі. Такими характеристиками є медіана і середнє значення як міри положення; стандартне відхилення і квартилі як міри розсіювання; мінімальне і максимальне значення як показники розмаху вибірки.

Для визначення розбійностей між незалежними групами методами непараметричної статистики визначався критерій Манна-Уїтні (для двох незалежних груп) та критерій Краскела-Уоліса (для багатьох незалежних груп).

Зв'язок між показниками кількісної шкали оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Силу кореляційного зв'язку оцінювали за шкалою Еванса (J.D. Evans, 1996) (табл. 2.3.1) [166].

Таблиця 2.3.1

Інтерпретація коефіцієнтів кореляції за шкалою Еванса

№	Коефіцієнт кореляції	Сила кореляційного зв'язку
1	0,00-0,19	Дуже слабкий
2	0,20-0,39	Слабкий
3	0,40-0,59	Середньої сили
4	0,60-0,79	Сильний
5	0,80-1,00	Дуже сильний

Показник значимості для всіх видів статистичного аналізу був визначений на рівні 5% ($p < 0,05$).

Для побудови математичної моделі прогнозування виникнення остеопорозу у пацієнтів хворих на цукровий діабет 2 типу на підставі показників склеростину і фактора росту фібробластів-23 був використаний метод дискримінантного функціонального аналізу.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Клініко-анамнестичні особливості пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з ожирінням

З метою виявлення факторів розвитку та прогресування остеопенічних станів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу всі обстежені пройшли ретельний збір скарг та анамнезу, а також опитування адаптованого опитувальника «Щодо виявлення ранніх ознак остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу» (табл. 3.1.1).

Таким чином, проведення аналізу отриманих даних виявлено, що обтяжена спадковість визначається в межах 95% в основній групі та 73% у групі порівняння. Хворі на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням мають більшу схильність до травматизації -19 % в порівнянні з показниками пацієнтів 2 типу без змін ІМТ та групою контролю. Зміни антропометричних даних, а саме зменшення росту на 3 см після 40 років, були виявлені в усіх трьох групах, проте найбільші зміни спостерігалися у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Результати опитувальника показали, що кожен другий чоловік з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням має проблеми з потенцією.

Таблиця 3.1.1

Результати тест-опитувальника для визначення ризику розвитку остеопорозу

№	Питання	Групи					
		Контрольна (n=20)		Основна група (n=83)		Група порівняння (20)	
		Відповідді					
		ТАК (%)	НІ (%)	ТАК (%)	НІ (%)	ТАК (%)	НІ (%)
1.	Чи був у ваших батьків встановлений діагноз остеопрозу або перелому після падіння з висоти свого росту або нижче?	10	90	95	5	73	27
2.	Чи був у ваших батьків горб (сутулість)?	10	90	19	81	15	85
3.	Вам 40 років і більше?	30	70	30	70	35	65
4.	Чи був у вас перелом після невеликої травми в дорослому віці?	-	100	-	100	-	100
5.	Чи часто ви падаєте (більше, ніж один раз за останній рік) або чи є у вас страх впасти через те, що ви відчуваєте себе тендітним?	-	100	19	81	10	90
6.	Чи не зменшився ваш зріст після 40 років більш ніж на 3 см? *	17	83	20	80	29	71
7.	У вас низька вага (менше 57 кг) або низький індекс маси тіла (ІМТ)?	-	100	-	100	-	100
8.	Чи приймали ви коли-небудь глюкокортикоїди (кортизол, преднізолон тощо) протягом 3 міс. (Ці препарати часто призначаються для лікування астми, ревматоїдного артриту, деяких інших запальних захворювань)?	-	100	-	100	-	100
9.	Чи встановлювали вам коли-небудь діагноз ревматоїдного артриту?	-	100	-	100	-	100
10.	Чи встановлювали вам діагноз патології щитоподібної залози: гіпертиреоз, гіперпаратиреоз, автоімунний тиреоїдит?	15	85	32	68	30	70
11.	Чи встановлювали вам діагноз ЦД 1 або 2 типу, підвищення глікемії натщесерце, порушення толерантності до вуглеводів або глюкози?	-	100	100	-	100	-
12.	Ви часто страждаєте інфекційними або запальними захворюваннями ?	10	90	31	69	30	70
13.	Чи визначалися у вас коли-небудь недостатність мікроелементів крові?	5	95	70	30	75	25

Продовження табл 3.1.1.

№	Питання	Групи					
		Контрольна (n=20)		Основна група (n=83)		Група порівняння (20)	
		Відповіді					
		ТАК (%)	НІ (%)	ТАК (%)	НІ (%)	ТАК (%)	НІ (%)
ДЛЯ ЖІНОК **							
14.	Чи настала у вас менопауза до 45 років?	-	100	-	100	-	100
15.	Чи були у вас перерви в менструаціях 12 місяців або більше (за винятком вагітності, менопаузи і видалення матки)?	-	100	-	100	-	100
16.	Чи були у вас видалення придатків (яєчники) у віці до 50 років, при цьому ви не застосовували гормон-замісну терапію жіночими статевими гормонами?	-	100	-	100	-	100
ДЛЯ ЧОЛОВІКІВ***							
17.	Чи потерпали ви від імпотенції, відсутності лібідо або інших симптомів, пов'язаних з низьким рівнем тестостерону?	17	83	50	50	36	64
ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОСТЕОПОРОЗУ, НА ЯКІ ВИ МОЖЕТЕ ВПЛИНУТИ, ЗМІНИВШИ СВІЙ СПОСІБ ЖИТТЯ В КРАЩУ СТОРОНУ:							
18.	Чи випиваєте ви регулярно алкоголь у межах припустимої норми. Тобто більше ніж 2 порції (1 порція 10 мл) на день?	-	20	7	93	10	90
19.	Ви палите або коли-небудь палили сигарети?	30	70	55	45	60	40
20.	Чи займаєтесь ви фізичною активністю більше 30 хвилин на день (хатня робота, робота в саду, прогулянка, біг)?	60	40	41	59	50	50
21.	Чи вживаєте ви молоко і молочні продукти ?	95	5	96	4	90	10
22.	Чи буваєте ви щодня на свіжому повітрі (на сонці) щонайменше 10 хвилин, чи приймаєте ви препарати, котрі містять вітамін Д, магній?	75	25	95	5	80	20
23.	Чи вживаєте ви овочі, злакові та крупи, бобові, горіхи і насіння, рибу і морепродукти, гарбуз і какао?	100	-	100	-	100	-
24.	Чи вживаєте ви мінеральну воду, збагачену магнієм?	-	100	-	100	-	100

* до групи контролю було включено 6 осіб віком більше 40 років. Тому розрахунок проводився з урахуванням, що 6 осіб це 100%. До основної групи було залучено 25 осіб віком більше 40 років. Тому розрахунок проводився з урахуванням, що 25 осіб це 100%. До групи порівняння було включено 7 осіб віком більше 40 років. Тому розрахунок проводився з урахуванням, що 7 осіб - це 100%.

** кількість жінок: у групі контролю – 8, в основній групі – 39, у групі порівняння – 9.

*** кількість чоловіків: у групі контролю – 12, в основній групі – 44, у групі порівняння – 11.

Далі ми підраховували сукупність балів: 1 бал - за кожну позитивну відповідь на питання з 1-13 і 18, 25 та 1 бал - за кожну негативну відповідь на питання: 20 – 24. Максимальна можлива кількість балів – 21.

Середня кількість балів за групами розподілилася так: група контролю – 6 балів, група порівняння – 11 балів, основна група – 14 балів. Середні бали в групі порівняння були вищі, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$) та вищі в основній групі проти групи контролю ($p < 0,05$) (рис. 3.1.1).

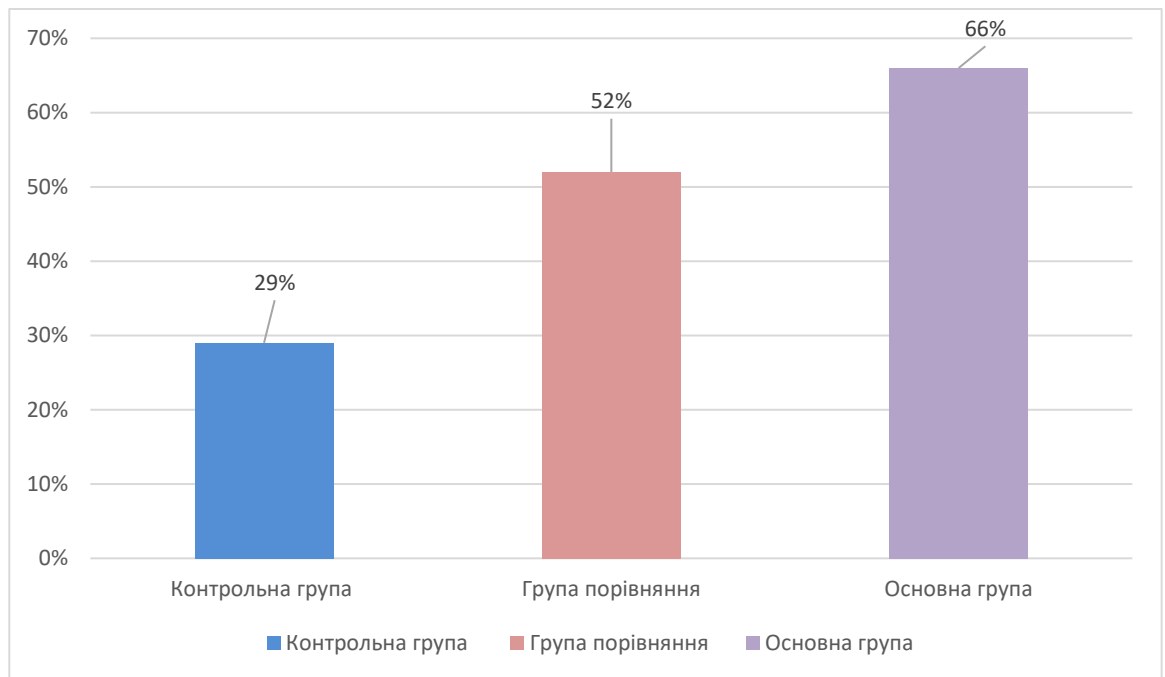


Рисунок 3.1.1. Розподіл балів тест-опитувальника для визначення ризику розвитку остеопорозу в обстежених хворих

При ретельному зборі анамнезу хворих основної групи було визначено, що у 79 випадках (95%) виявлено обтяжену спадковість за остеопенічними станами, причому у 36 осіб (43 %) вона була ускладнена зі сторони обох батьків. У групі порівняння зазначені величини становили 15 (73%) та 6 (30%) відповідно.

Резюме. Використання адаптованого опитувальника «Щодо виявлення ранніх ознак остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу» дозволило уточнити та ретельно дослідити спадковість пацієнтів з остеопенічних станів та інших захворювань внутрішніх органів, а також визначити можливі провокувальні фактори їх виникнення. Серед останніх особлива увага приділялася наявності ЦД та ожиріння у близьких родичів. Слід визнати, що спадковість за трьома основними нозологіями мала поширений характер та, без сумніву, впливала на клінічну характеристику обстежених хворих.

3.2. Вміст та роль склеростину в перебігу цукрового діабету 2 типу та формуванні ускладнень при його поєднанні з ожирінням

Серед негативних наслідків перебігу цукрового діабету 2 типу в осіб старших вікових груп доволі часто діагностують порушення кісткового метаболізму, тобто розвиток остеопоротичних станів. Низкою дослідників висловлена думка щодо існування загальних метаболічних регуляторних чинників, які впливають як на глікемічний, так і кістковий гомеостаз [166].

Тобто генетичні, професійні, вікові та гендерні предиктори порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), «посилює» цукровий діабет, випереджаючи увесь спектр попередніх негараздів як підсумовуючи їх, так і додаючи додаткових навантажень на кісткову тканину. Серед таких провокуючих факторів розглядають приєднання ознак: тривалості анамнезу з цукрового діабету, недостатній глікемічний контроль, високий ризик падіння через гіпоглікемію; остеопенічні стани, які виникли через інші супутні нозологічні форми: ІХС, артеріальну гіпертензію, захворювання травного тракту тощо.

Обидві зазначені нозологічні форми (ЦД та ожиріння) є предикторами зміни мінеральної щільності кісткової тканини, тобто зміни архітектоніки та мінерального «наповнення» кісток [167].

Визначення стану кісткового метаболізму відбувається при дослідженні біохімічних маркерів остеопорозу, серед яких розглядають склеростин.

Так, при дослідженні вмісту склеростину у сироватці крові обстежених хворих визначено його збільшення, як у пацієнтів основної групи (до 51,9 (35,4 – 68,7) пмоль/л), так і групи порівняння (до 39,5 (26,7 – 48,3) пмоль/л) проти контролю - 33,61 (18,9 – 41,4) пмоль/л. Тобто перебіг ЦД 2 типу впливає на вміст глікопротеїну склеростину, що проявляється його збільшенням у 1,2 раза. Приєднання ожиріння чинить негативний вплив на цей параметр та збільшує його показник щодо контролю в 1,5 раза (рис.3.2.1).

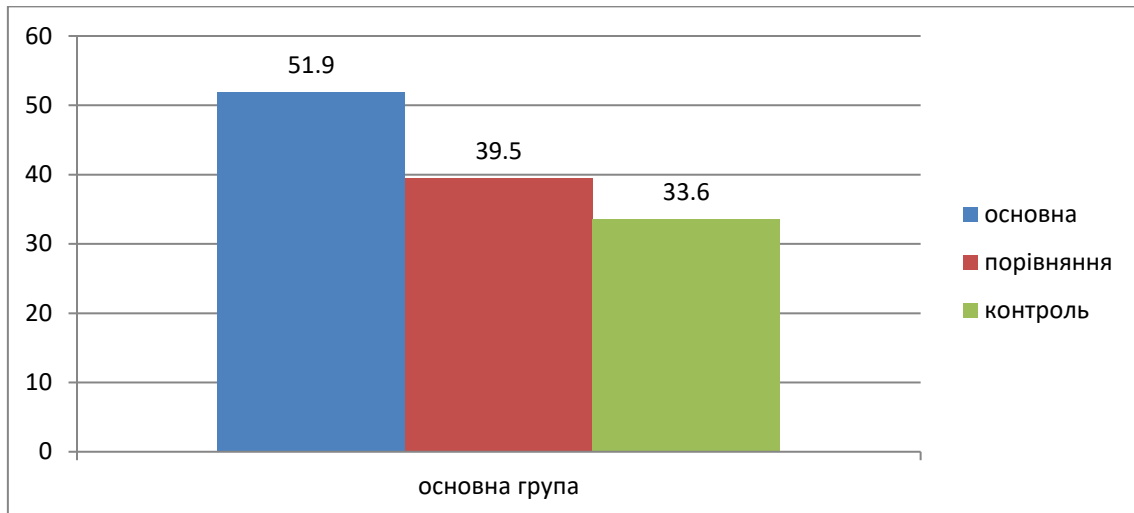


Рис. 3.2.1. Вміст глікопротеїну склеростину у сироватці крові пацієнтів, що були обстежені

Тобто ЦД 2 типу призводить до пригнічення остеокластогенезу, яке значно посилюється при приєднанні ожиріння.

Наявність в основній групі хворих різних стадій ожиріння слугувало підставою до визначення впливу жирової компоненти на активність цього глікопротеїну (табл.3.2.1).

Таблиця 3.2.1.

Вміст глікопротеїну склеростину (пмоль/л) в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу залежно від ІМТ

Групи обстежених	Вміст склеростину
Контрольна	33,61 (18,9 – 41,4)
Порівняння	39,5 (26,7 – 48,3)*
ЦД 2 _T +НМТ	47,1 (35,4 – 56,8)*
ЦД 2 _T +ОЖ 1 ст.	49,8 (41,6 – 58,1)*
ЦД 2 _T +ОЖ 2 ст.	53,7 (43,4 – 61,2)*
ЦД 2 _T +ОЖ 3 ст.	59,1 (52,1 – 68,7)*

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідність різниці щодо показників контрольної групи є статистично значущою

Таким чином встановлено, що вміст склеростину залежав не тільки від наявності ЦД 2 типу, але й кількісних (збільшення ІМТ) та якісних (перерозподіл складових жирової тканини з переважанням вісцерального пулу) змін жирової тканини, при чому визначена пряма залежність між цими показниками: збільшення ІМТ супроводжувалося підвищенням показника склеростину (рис.3.2.2).

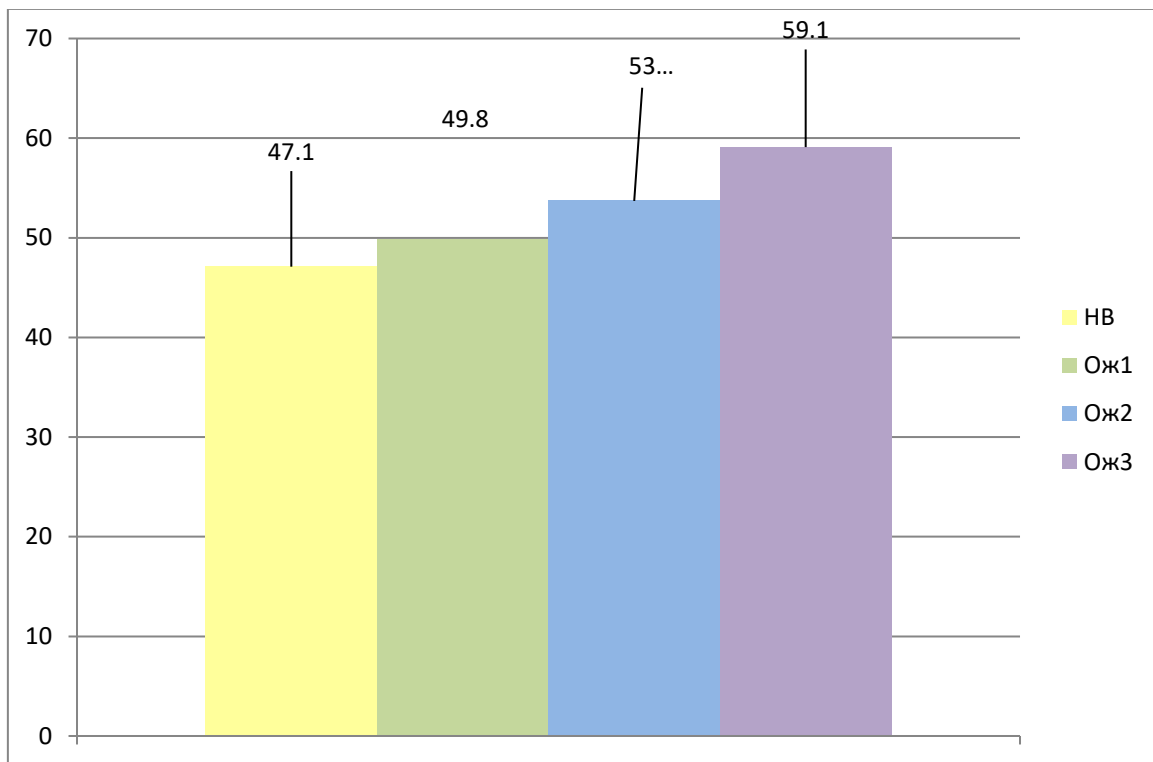


Рис. 3.2.2. Динаміка показника склеростину у хворих на ЦД 2 типу залежно від стадії ожиріння

Тобто виявлені зміни глікопротеїну, який входить до групи антагоністів кісткових морфогенетичних білків, дають змогу припустити порушення процесу диференціації остеобластів [168].

Проведено визначення вмісту склеростину у сироватці крові залежно від статі хворих та встановлено його більший вміст у жінок: підвищувався до 53,8 (47,3 – 68,7) пмоль/л проти чоловіків – 49,8 (35,4 – 59,7) пмоль/л. На нашу думку, такі гендерні особливості, імовірно, є результатом більш

раннього формування первинного остеопорозу у жінок через зміни гормонального фону при пре- та менопаузі.

Різна тривалість анамнезу захворювання була підставою до визначення величини цього показника з урахуванням його перебігу (рис.3.2.3).

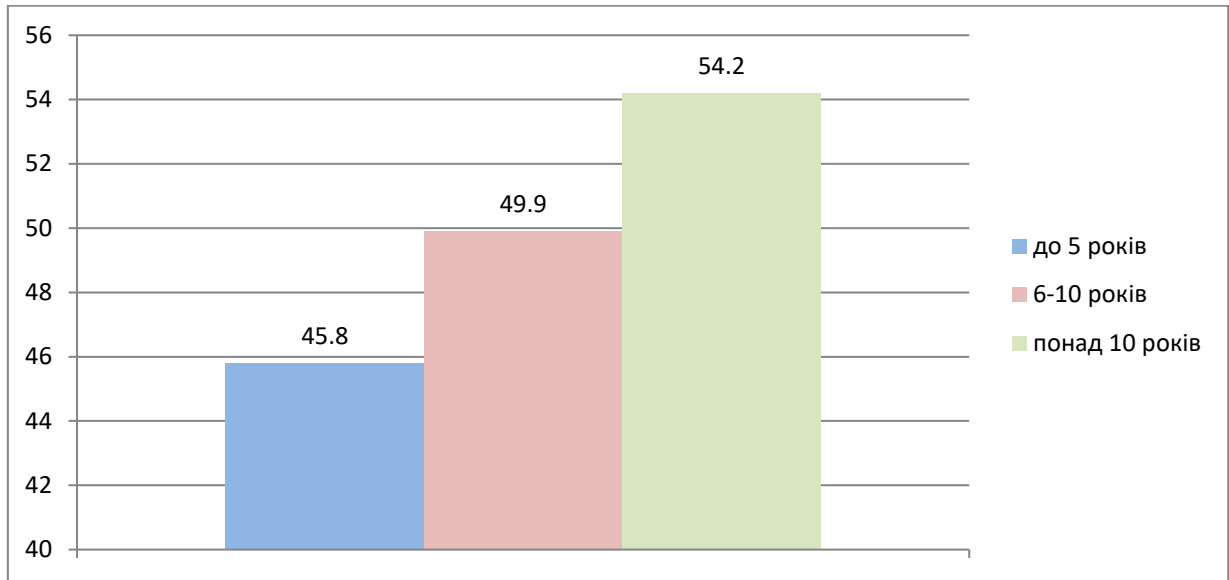


Рис. 3.2.3. Залежність активності глікопротеїну склеростину від тривалості анамнезу з цукрового діабету 2 типу

З метою вивчення зв'язків між показниками МЦКТ та маркером антагоністів кісткових морфогенетичних білків склеростином проведено аналіз даних пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням різної стадії. Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) проводили при інтерпретації показників мінеральної щільності кісткової тканини, отриманої при проведенні двохенергетичного рентгенівського абсорбціометра на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA).

За рекомендацією ISCD (2019) визначення Z-показника рекомендовано для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Z-показник $-2,0$ або нижче визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0$ «у межах очікуваного діапазону для віку».

Отримані дані визначили збільшення рівня склеростину при зниженні щільності кісткової тканини у пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння при зіставленні з незміненими показниками Z-критерію (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Вміст склеростину (пмоль/л) у хворих з ЦД 2 типу з урахуванням стану МЦКТ

МЦКТ	Основна група	Група порівняння
Низька щільність*	54,7±4,9	41,8±3,6
Без змін*	48,2±3,9	36,2±3,1

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Для більш глибокого аналізу проблеми, групу з низькою щільністю кісткової тканини було розподілено на 2 підгрупи: з «початковим» (остеопенія) та «вираженим» (остеопороз) остеопенічним синдромом.

Було з'ясовано, що при «вираженому остеопенічному синдромі» показники склеростину були достовірно вищими в основній групі та в групі порівняння при зіставленні з його початковими проявами. Водночас при «початковому остеопенічному синдромі» вміст глікопротеїну в обох групах хворих був нижчим, ніж у групах без змін МЦКТ (табл. 3.2.3).

Таблиця 3.2.3

Вміст склеростину (пмоль/л) у хворих ЦД 2 типу з урахуванням стану МЩКТ

МЩКТ	Основна група	Група порівняння
Початковий остеопенічний синдром*	54,3±4,1	38,6±2,9
Виражений остеопенічний синдром*	62,7±5,8	43,5±4,1

Примітка: * $p < 0,05$ - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна.

У роботі було виявлено достовірне збільшення рівня склеростину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу зі зміненим ІМТ за обтяженим спадковим анамнезом по остеопорозу. Також ми відстежили тенденцію до можливого виникнення остеопорозу в контрольній групі (табл. 3.2.4).

Таблиця 3.2.4

Рівні склеростину з урахуванням фактору спадковості остеопорозу

Групи обстежених	Склеростин (пмоль/л)	
	Спадковість	
	Обтяжена	Не обтяжена
Контролю	36,8 ± 1,99	28,5±2,64
Порівняння *	42,6±3,51	36,3±1,79
Основна*	61,5± 1,2	52,2± 1,73

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами ($p < 0,05$).

Тобто у хворих з ЦД 2 типу та ожирінням МЩКТ корелювала з вмістом склеростину, що визначає залежність з порушенням кісткового метаболізму.

Також слід відзначити тенденцію до зростання рівня склеростину в осіб жіночої статі, спадковість яких була ускладнена зі сторони обох батьків

основної групи у порівннні з чоловіками ($60,34 \pm 1,5$ пмоль/л відповідно $55,03 \pm 1,52$ пмоль/л) ($p < 0,05$).

Ці дані підтверджують результати Ramli, F. F., & Chin, K. Y та доводять доцільність використання склеростину як маркера скринінгу остеопорозу [13,14].

У хворих на ЦД2 типу в поєднанні зі зміненими показниками ІМТ було встановлено вірогідне збільшення рівнів склеростину при підвищенні систолічного тиску ($p < 0,05$) (рис. 3.2.4).

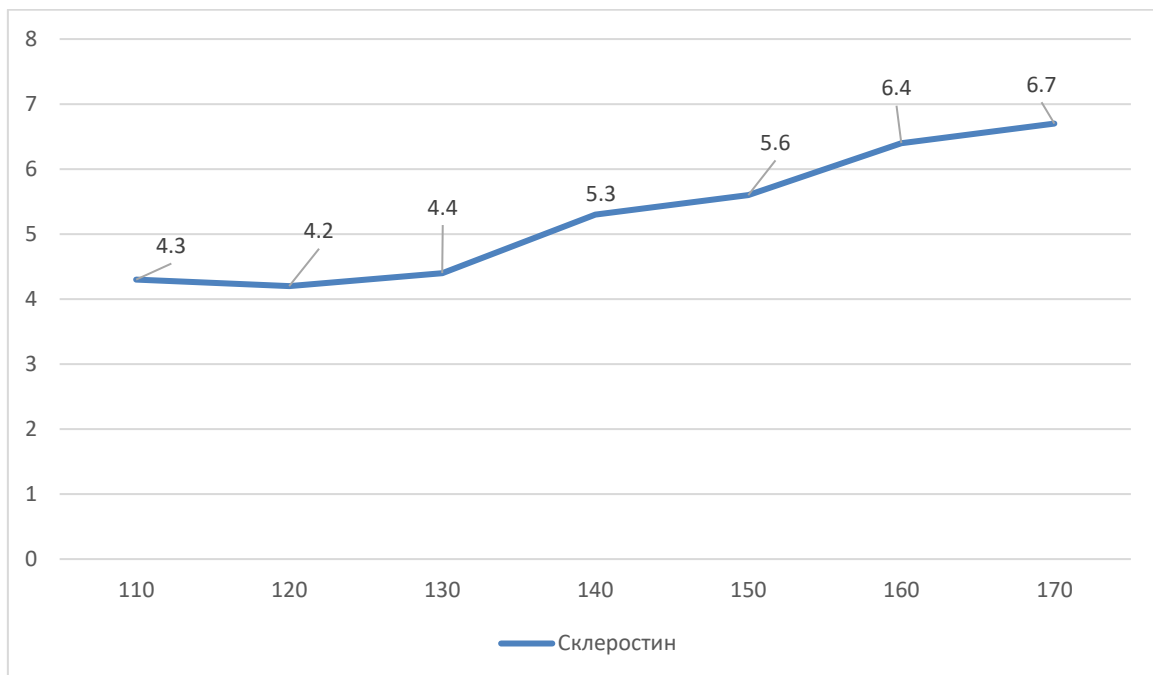


Рисунок 3.2.4. Значення рівня склеростину залежно від показників систолічного тиску у пацієнтів основної групи

Тобто процес ремоделювання кісткової тканини, наслідком якого є остеопоротичні стани, залежав від наявності ЦД та корелював зі стадією ожиріння.

Резюме. У хворих на ЦД 2 типу реєструються зміни в показнику склеростину, які характеризуються негативною динамікою при приєднанні ожиріння. Наведені зміни в активності склеростину у хворих на ЦД 2 типу, на нашу думку, можна пояснити так. Визначено, що перебіг цукрового

діабету на тлі ожиріння супроводжується збільшенням активності прозапальних цитокінів, а саме, ФНП- α – складового цитокінового каскаду жирової тканини. Цей феномен також пов'язують із залученням до процесу судин (ендотеліальні клітини продукують цей цитокін), нервової тканини (залучення клітин нейроглії) та метаболічними зсувами в організмі. Водночас підвищення синтезу ФНП- α також відбувається через подразнення та збільшення кількості моноцитів, макрофагів, фібробластів тощо [169]. Є доведеним, що надлишок вмісту ФНП- α підвищує кісткову резорбцію [170]. Окрім того, F.Хи та співавт. в експерименті доведено, що остеокластогенез пригнічується при гіперглікемічних та гіперінсулінемічних станах [34, 171]. Тобто у хворих на ЦД при збільшенні ІМТ складається негативний «тандем» через додаткове надходження з багатьох клітин ФНП- α та збільшення синтезу склеростину, що не тільки «запускає» процес порушення мінеральної щільності кісткової тканини, але й підтримує його впродовж усього перебігу захворювання.

Також певну роль можна відвести віковому аспекту обстежених хворих на ЦД: середній вік менопаузи у здорових жінок нашої країни становить 45 років, що також сприяє пригніченню кісткового метаболізму [172]. У такому разі збільшення активності склеростину в поєднанні з негативним фоном (ожиріння, період менопаузи) можна розглядати як один із механізмів формування остеопоротичних змін. При цьому поєднуються механізми первинного та вторинного ОП, що посилює і прискорює процес порушення архітектоніки кістки.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами дослідження рівня склеростину у 1803 здорових жінок віком від 20 до 79 років, результати якого були представлені Ardawi MS та співавт [173]. Так, було виявлено зростання рівня склеростину в сировотці, починаючи з 45 років. Автори припустили, що збільшення продукції склеростину остеоцитами у віковому аспекті впливає на порушення кісткоутворення. При цьому у жінок з ожирінням рівень склеростину був істотно вище, ніж у жінок з нормальною масою тіла.

Тобто при ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням виникають умови до зниження якості кісткової тканини через уповільнення кісткового метаболізму, що сприяє формуванню остеопоротичних станів.

3.3. Вплив різних ступенів ожиріння на зміни фактору росту фібробластів 23 у хворих на цукровий діабет 2 типу

Серед групи регуляторних білків розглядають фактор росту фібробластів 23 (ФРФ-23), який належить до типу-I сімейства трансмембранних білків, синтезується переважно за допомогою остеобластів/остеоцитів і гепатоцитів. При патологічних станах іншим місцем синтезу ФРФ -23 є адипоцити, скелетні м'язи і клітини підшлункової залози. Тому, низкою науковців висловлено думку, що надлишкова вага або ожиріння у хворих з ЦД 2 типу є одним із можливих факторів підвищення синтезу FGF-23, який бере участь у порушеннях мінерального обміну.

Так, при визначенні вмісту ФРФ-23 в обох групах досліджених було доведено підвищення його активності, однак отримана величина мала більш високе значення при поєднанні ЦД 2 типу та ожиріння (табл.3.3.1).

Таблиця 3.3.1

Активність ФРФ-23 (пг/мл) у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу

Групи хворих	ФРФ-23, пг/мл
Основна*	353,7 (270,6; 372,1)
Порівняння*	173,5 (139,8; 211,9)
Контрольна	32,4 (21,7; 42,1)

Примітки: $p < 0,001$; * - по відношенню до групи контролю

Тобто у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння активність показника ФРФ-23 в цілому по групі в 11 разів перевищувала його вміст у контролі, та майже удвічі при його порівнянні з групою пацієнтів з нормальною вагою. Такі порушення в показниках ФРФ можна пояснити додатковим залученням до процесу печінки (стеатогепатоз), підшлункової залози та саме збільшеної жирової тканини (рис.3.3.1).

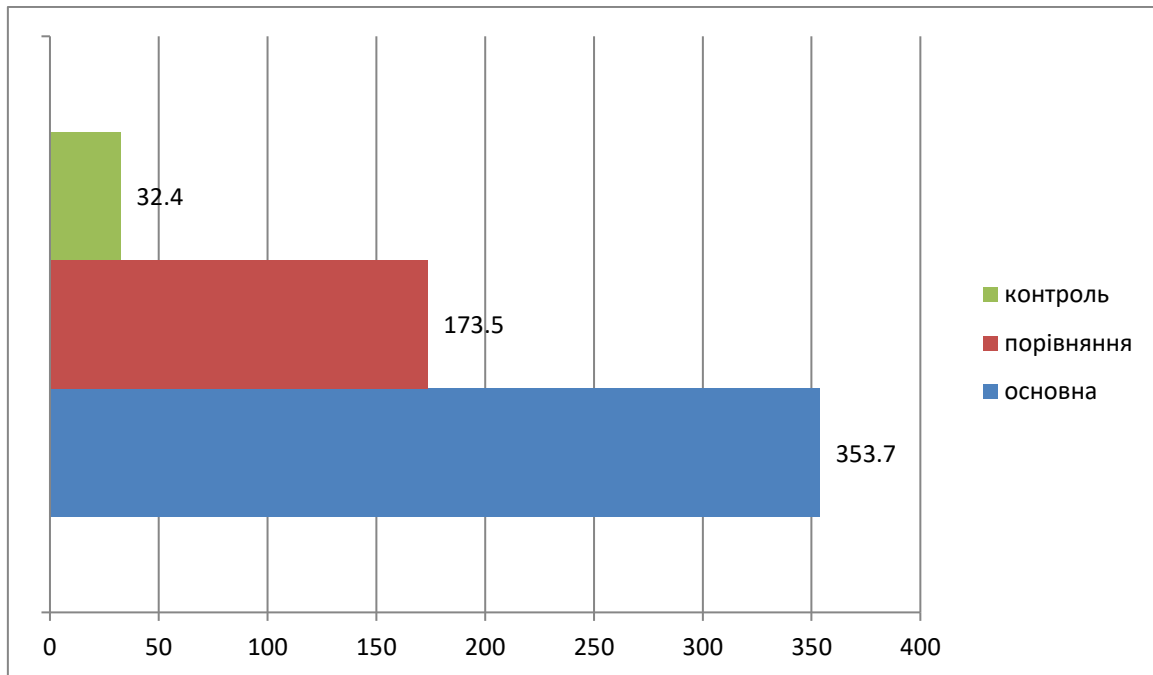


Рис. 3.3.1 Вміст ФРФ-23 у сироватці крові хворих на цукровий діабет та при його поєднанні з ожирінням

Як було наведено раніше, основна група хворих була поділена на 4 підгрупи. В основу такого поділу було покладено ІМТ, який коливався від показника «надмірна маса тіла» до «ожиріння 3 ст.». Наявність такого розподілу дозволила визначити такі зміни ФРФ-23 (табл.3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Активність ФРФ-23 у хворих з ЦД 2 типу та зміною ІМТ

Групи хворих	Вміст ФРФ-23, пг/мл
з НМТ	307,8 (270,6; 319,7)
з ожирінням 1 ст.	319,4 (289,4; 332,5)*
з ожирінням 2 ст.	349,7 (321,5; 360,1)*
з ожирінням 3 ст.	362,3 (348,8; 372,1)*

Примітки: $p < 0,05$; * - по відношенню до групи з НМТ;

Проведено визначення ФРФ-23 з урахуванням статі хворих. Так, активність зазначеної речовини була більшою у жінок (363,1 пг/мл) при порівнянні з чоловіками (338,8 пг/мл). Такі коливання можна пояснити

раннім формуванням пре- та менопаузи у жінок з порушенням синтезу статевих гормонів, тим самим розвитком первинного остеопорозу.

При дослідженні активності ФРФ-23 з урахуванням віку хворих коливань між групами визначено не було, що можна пояснити щільністю даного показника серед обстежених пацієнтів.

Доведено залежність синтезу ФРФ-23 від тривалості анамнезу основного захворювання (рис. 3.3.2). Так встановлено, що найбільший вміст цього білка було зареєстровано при анамнезі захворювання понад 10 років, що можна, імовірно, пояснити збільшенням адипоцитів та їх активності, а також більш вираженим порушенням мінеральної щільності кісткової тканини в осіб старших вікових груп.

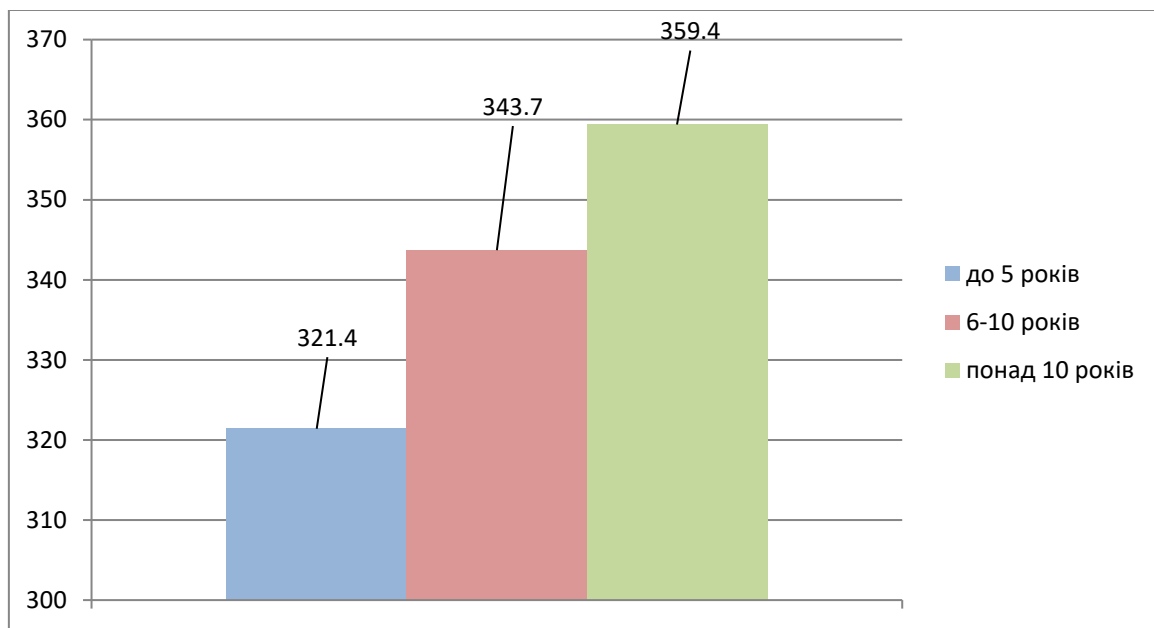


Рис. 3.3.2. Вміст білка ФРФ-23 у хворих на ЦД 2 типу та зміненим ІМТ залежно від тривалості анамнезу основного захворювання

Неоднорідність цифрових показників в обстежених хворих на ЦД 2 типу з ожирінням (коливання в межах 270,6 - 372,1 пг/мл) була підставою до порівняння з інструментально встановленою МЦКТ. Тобто активність ФРФ-23 дослідили з урахуванням змін мінеральної щільності кісткової тканини. Так, при «початкових проявах остеопенічного синдрому» активність ФРФ-23

перевищувала показник норми майже у 10 разів, а при «вираженому остеопенічному синдромі – у понад 11 разів (табл. 3.3.3, рис.3.3.3),

Таблиця 3.3.3

Зміни показника ФРФ-23 (пг/мл) з урахуванням порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих з ЦД 2 типу

МІЦКТ	Початкові прояви остеопенічного синдрому	Виражені прояви остеопенічного синдрому	Без змін
Основна група* (n=31/33/19)	321,7 (289,9; 348,2)	361,1 (334,5; 372,1)	259,4 (270,1; 312,2)
Група порівняння* (n=4/6/10)	182,1 (169,8; 203,5)	209,4 (183,3 211,9)	152,5 (139,8; 171,3)

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

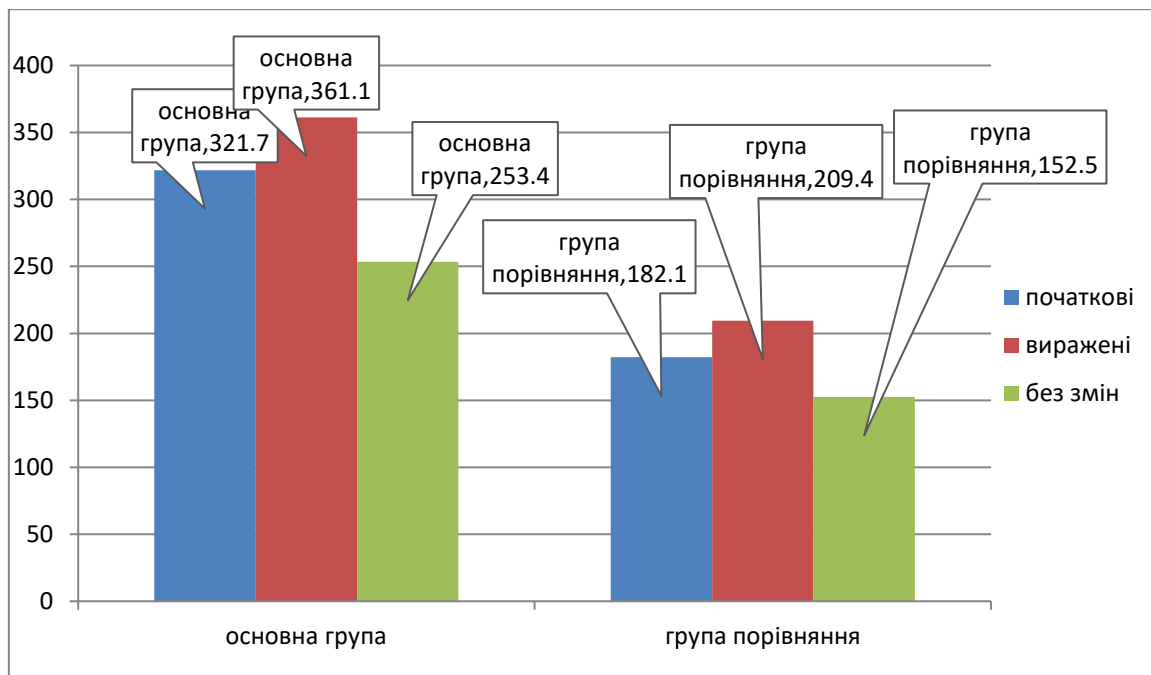


Рис.3.3.3. Залежність показника ФРФ-23 від проявів остеопенічного синдрому у хворих на ЦД 2 типу та при його розвитку у хворих з ожирінням

Надані виражені остеопенічні прояви (остеопороз) та початкові остеопенічні прояви (остеопенія), а також група хворих без змін МЩКТ за даними двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. Тобто, незважаючи на відсутність змін МЩКТ (за даними DEXA), у 19 осіб основної групи активність показника ФРФ-23 вірогідно перевищувала контрольні величини, що може бути наслідком надлишкової ваги. При цьому цей регуляторний білок у пацієнтів з остеопенічним синдромом мав суттєву різницю при початкових та виражених змінах у кістках.

Аналіз результатів опитувальника виявив зростання рівнів ФРФ-23 у пацієнтів основної групи та групи порівняння зі схильністю до травматизації (табл 3.3.4).

Таблиця 3.3.4

Результати ФРФ-23 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з урахуванням відповіді на питання «Чи часто ви падаєте (більше, ніж один раз за останній рік) або «чи є у вас страх впасти через те, що ви відчуваєте себе тендітним?»

Групи обстежених	ФРФ 23 пг/мл	
	Відповідь	
	Так	Ні
Порівняння *	178,8±9,7	145,12±6,3
Основна*	325,5± 10,1	286,3± 8,3

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Отримані дані дають змогу констатувати, що ЦД 2 типу є одним з предикторів формування вторинного остеопорозу, а визначення ФРФ-23 можна використовувати як маркер порушення складу кісткової тканини, а також контрольний показник при використанні лікувальних заходів.

Таким чином, цукровий діабет 2 типу вже на ранніх етапах свого існування супроводжується формуванням ускладнення, яке в подальшому буде впливати не тільки на перебіг хвороби, провокувати появу інших клінічних ознак, так і визначати тривалість життя.

Резюме. Тобто ЦД 2 типу супроводжується значним збільшенням морфогенетичного білка ФРФ-23, активність якого посилюється при появі ожиріння.

Вміст фактору росту фібробластів 23 у хворих на цукровий діабет 2 типу залежить від стадії ожиріння та корелює з тривалістю діабету.

Цукровий діабет 2 типу супроводжується формуванням остеопоротичних станів, причому як первинного, так і вторинного походження. У появі зазначених станів, а саме, змінах архітекtonіки кісткової тканини та її мінеральної щільності бере участь морфогенетичний білок ФРФ-23. Його активність в осіб з ЦД 2 типу відбувається декількома шляхами: через збільшення кількості та якості адипоцитів жирової тканини, залучення до процесу печінки (розвиток стеатогепатозу), «запуску» процесу формування остеопорозу (первинного вікового гормонообумовленого), участі підшлункової залози, як органа, що провокує розвиток діабету, та скелетних м'язів – через порушення транспорту глюкози.

Тобто збільшення вмісту ФРФ-23 у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння, відіграє суттєву роль у процесах ремоделювання кісткової тканини та його вміст можна використовувати як показник стану мінеральної щільності кісткової тканини.

3.4. Особливості змін та діагностична інформативність хемерину у хворих з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

Продукція більшості медіаторів запалення підвищується при збільшенні жирової компоненти та сприяє прогресуванню самого захворювання та пов'язаних із ожирінням метаболічних розладів. Одним з таких адипокінів є хемерин - білок, що складається з 131-137 амінокислот і експресується переважно в жировій тканині. Низкою дослідників було виявлено, що концентрація хемерину в плазмі корелює з індексом маси тіла (ІМТ), рівнем артеріального тиску та вмістом тригліцеридів сироватки крові. Але доволі суперечливою та недостатньо вивченою є потенційна роль хемерину в регуляції вуглеводного обміну та у формуванні резистентності до інсуліну. Різноманітність ефектів хемерину та його можлива участь у вуглеводному обміні та кістковому метаболізмі стало передумовою щодо цього дослідження.

Так, при встановленні рівня хемерину в групах пацієнтів, що були залучені до роботи, доведено підвищення даного адипокіну за наявності цукрового діабету 2 типу та при приєднанні ожиріння (рис.3.4.1).

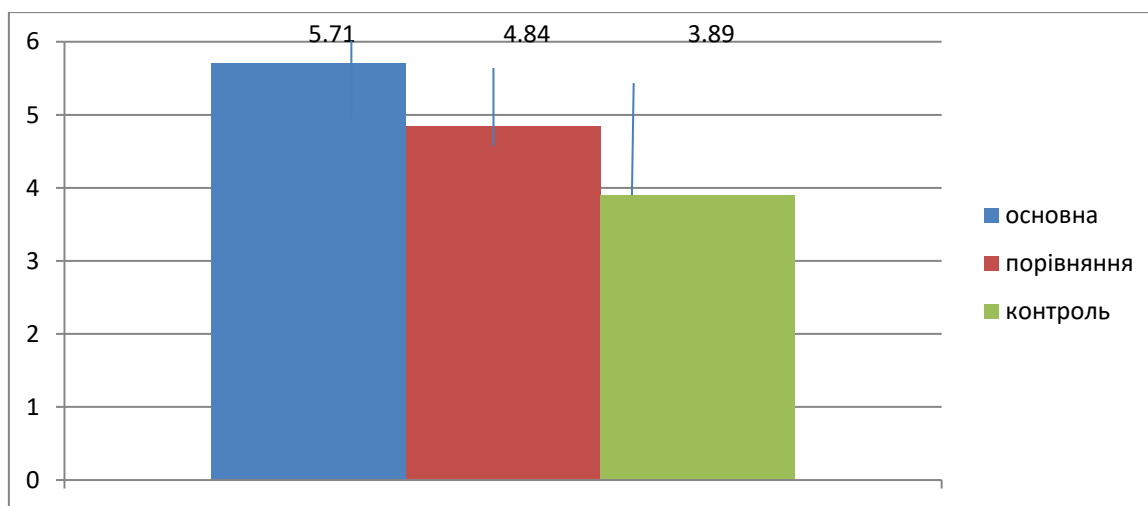


Рис. 3.4.1. Активність адипокіну хемерину (пг/мл) в осіб, що були залучені у дослідження

Отримані дані дають змогу припустити, що на вміст хемерину чинить вплив не тільки наявність цукрового діабету, але й надлишок жирової тканини.

Проведено вивчення вмісту хемерину з урахуванням стадії ожиріння (табл. 3.4.1).

Таблиця 3.4.1

Вміст хемерину (пг/мл) у сироватці крові хворих ЦД 2 типу з урахуванням ІМТ і компонентного складу жирової тканини

Групи хворих / ІМТ	Вміст підшкірної жирової тканини, %	Активність хемерину, пг/мл
контрольна	21,8 ± 1,7	3,89 (3,7; 4,2)
порівняння	22,6±1,9	4,84 (4,5; 5,3) *
Основна група		
З надлишковою вагою	30,6 ± 1,4	5,61 (4,8; 6,9) *
З ожирінням 1 ст.	32,4 ± 1,4	6,53 (5,1; 7,2) *
З ожирінням 2 ст.	41,7 ± 2,2	5,85 (4,9; 7,1) *
З ожирінням 3 ст.	38,3 ± 1,9	5,31 (4,3; 6,2)*

Примітка: $p < 0,05$ * – вірогідність показника при порівнянні з групою контролю

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена було виявлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем хемерину та ступенем ожиріння ($r = 0,68$, $p < 0,05$).

Є доведеним, що значний синтез адипокінів відбувається у жировій тканині при її збільшенні, причому місцем їх вироблення виступає вісцеральна жирова тканина (ВЖТ), тобто білий жир. Проведене нами визначення вмісту хемерину з урахуванням відсоткового вмісту ВЖТ підтвердило значне надходження хемерину до сироватки крові, однак прямої

залежності його активності від вмісту вісцеральної жирової тканини не було визначено (рис.3.4.2).

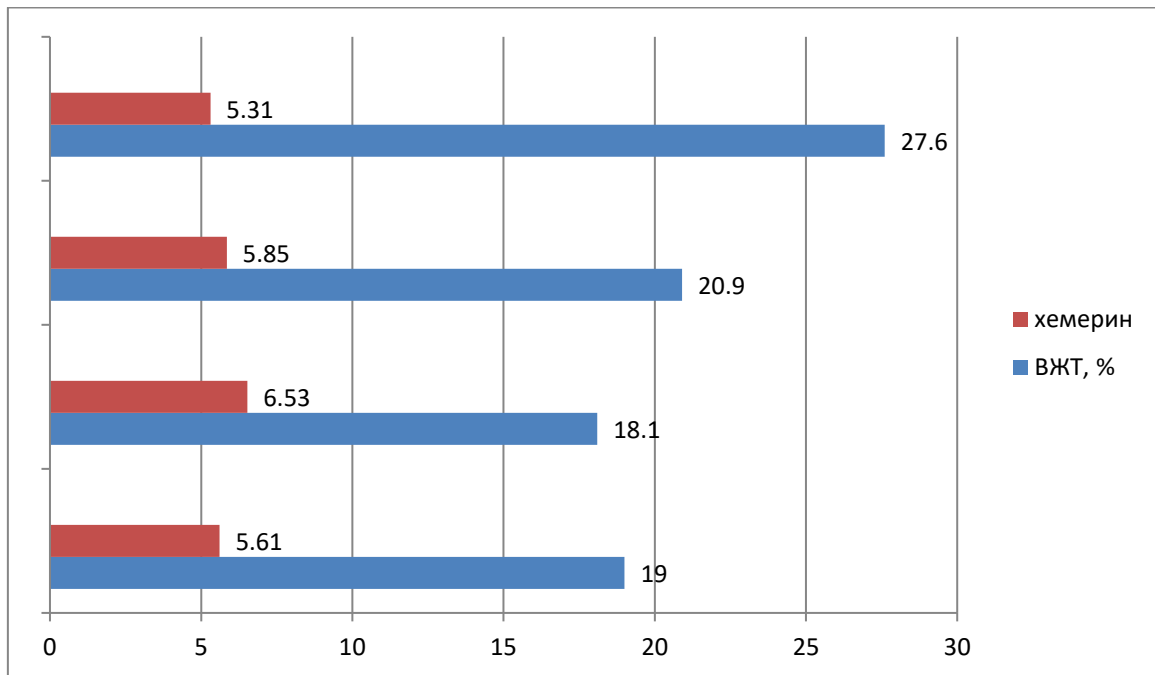


Рис.3.4.2. Активність адипокіну хемерину в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу та ожиріння з урахуванням відсоткового вмісту вісцеральної жирової тканини

Отримане більш значне підвищення активності хемерину при ожирінні 1 ст. (до 6,53 (5,1; 7,2) пг/мл), мабуть, є результатом його початкового включення у прозапальний цитокіновий каскад. У подальшому, цей механізм адипокіну перестає домінувати, або починає «контролюватися» його синтез, що призводить до зменшення показника.

Тобто в цілому отримані дані, на нашу думку, можна пояснити так. Підвищення рівня хемерину у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння можна розглядати з двох боків. З одного боку хемерин є адипоцитокіном, дію якого пов'язують із прозапальними реакціями. Йому притаманна участь у запальній відповіді: стимулює адгезію макрофагів до фібронектину, молекул адгезії – ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) і VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Водночас низкою дослідників доведено, що хемерин не має впливу на базальний запальний статус, проте, сприяє продукції оксиду

азоту й активації PI3K-Akt-eNOS сигнального шляху. Тобто зміни активності хемерину можуть бути результатом ендотеліальної дисфункції, яка має місце при цукровому діабеті. Отже, здатність хемерину збільшувати артеріальний тонус обумовлює вазоконстрикторну дію цього адипоцитокіну у процесах регуляції судинних реакцій.

Інший механізм підвищення хемерину можна пов'язувати з його участю в регуляції вуглеводного обміну та формуванні резистентності до інсуліну. Так, за даними Adriana F. та співавт. у пацієнтів з ожирінням високий рівень хемерину сироватки крові позитивно корелював з IP та оксидативним стресом, ($r=0,6$) [174]. Тобто, імовірно, накопичення продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, що відбувається на тлі порушення антиоксидантного захисту, може бути «стимулятором» синтезу хемерину та опосередковано «організатором» метаболічних порушень.

Вивчено активність хемерину з урахуванням гендерної приналежності. Показник цього адипокіну не корелював зі статтю хворих. Так, у жінок вміст хемерину дорівнював 5,52 (4,3; 7,2) пг/мл, у чоловіків - 5,47 (4,61; 6,94) пг/мл.

Також на активність зазначеного показника не впливали вік хворих та тривалість анамнезу з ЦД (табл. 3.4.2). Відсутність у пацієнтів залежності вмісту хемерину від вікових коливань, імовірно, можна пояснити малим розкидом віку хворих.

Таблиця 3.4.2

Активність адипокіну хемерину з урахуванням тривалості анамнезу з цукрового діабету

Тривалість анамнезу з ЦД	Активність хемерину, пг/мл
До 5 років	5,73 (4,9; 7,2)
6-10 років	5,69 (4,8; 6,2)*
Понад 10 років	5,67 (5,1; 5,84)*

Примітка: $p < 0,05$ * – вірогідність показника при порівнянні з групою «до 5 років»

Відсутність залежності від тривалості анамнезу з ЦД, мабуть, є результатом генералізованого (системного) залучення до процесу судин, яке спостерігається вже на ранніх стадіях захворювання.

Рівні хемерину були 1,2 раза більше при тривалості артеріальної гіпертензії більше 4 років у порівнянні з групою контролю (рис. 3.4.3)

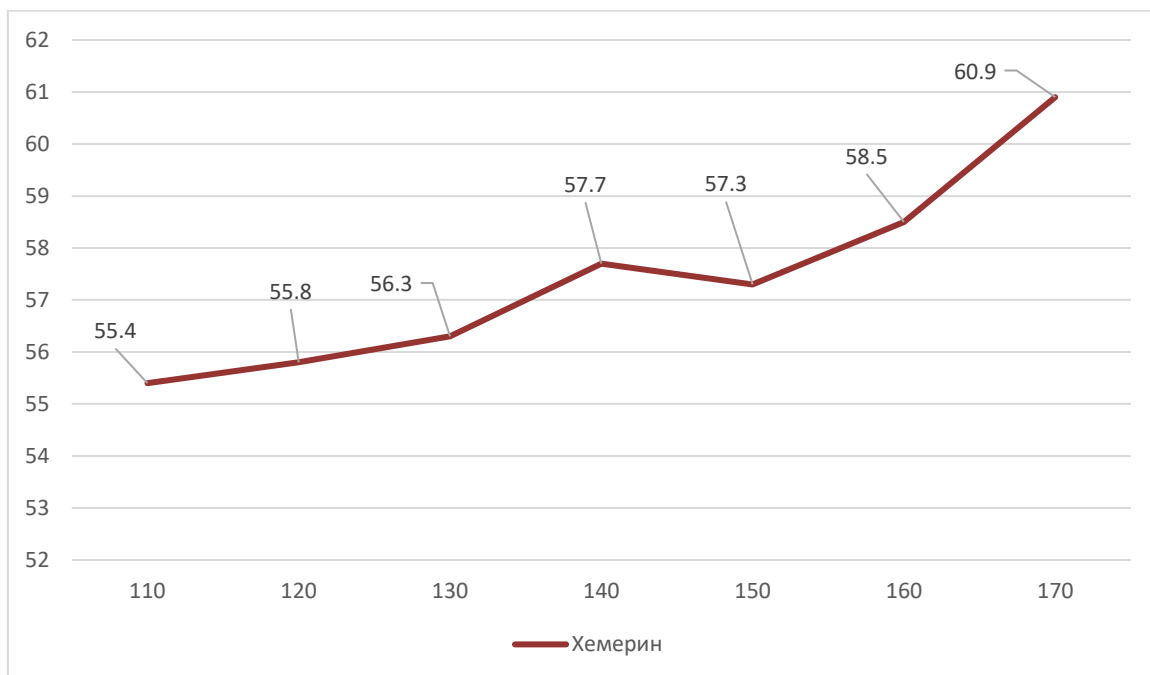


Рис. 3.4.3. Активність хемерину залежно від показників систолічного тиску у пацієнтів основної групи

Проведено вивчення вмісту хемерину від стану МЩКТ, показники якого були отримані при проведенні ультразвукової денситометрії. Так, низька щільність кісткової тканини реєструвалася у 64 осіб основної групи (77,1%) та 10 хворих (50%) групи порівняння (табл.3.4.3).

Таблиця 3.4.3

Вміст хемерину (пг/мл) у хворих з ЦД 2 типу з урахуванням стану МЩКТ

МЩКТ	Основна група	Група порівняння
Низька щільність	5,78 (4,8; 6,9)*	4,79 (4,3; 5,3)*
Без змін	5,70 (4,3; 7,2)*	4,81 (4,5; 5,2)*

Примітка: * - при порівнянні двох незалежних вибірок з використанням критерію Манна-Уїтні різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Для більш глибокого аналізу проблеми у групі з низькою щільністю кісткової тканини було виокремлено 2 підгрупи: з початковим (остеопенія) та вираженим (остеопороз) остеопенічним синдромом. Кількісний розподіл хворих у групах відповідав такому: прояви остеопенії були притаманні 33 особам основної групи (39,8%) та 4 пацієнтам (20%) групи зіставлення; зміни МЩКТ за остеопорозом мали 31 (37,3%) та 6 (30%) осіб відповідно. Інструментальні зміни кісткової тканини не реєстрували у 43,8% хворих з ЦД 2 типу та зміною ІМТ та у 50% випадків ізольованого ЦД.

При визначенні активності хемерину було визначено, що як при «вираженому остеопенічному синдромі», так і при початкових змінах МЩКТ показник був вищим за контроль та рівень групи зіставлення, однак його вміст не залежав від особливостей порушення архітектоніки та складу кісткової тканини (табл. 3.4.4.).

Таблиця 3.4.4

Активність адипокіну хемерину (пг/мл) в сироватці крові хворих з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням залежно від виразності остепенічного синдрому

МЩКТ	Основна група	Група порівняння
Початковий остепенічний синдром	5,75 (4,4; 7,0)*	4,77 (4,7; 5,2)*
Виражений остепенічний синдром	5,81 (4,5; 7,2)*	4,82 (4,5; 5,3)*

Примітка: * - при порівнянні двох незалежних вибірок з використанням критерію Манна-Уїтні різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Таким чином, підвищення вмісту хемерину у хворих на ЦД 2 типу та особливо при його поєднанні з ожирінням можна розглядати як чинник, що бере участь у метаболічних негараздах на рівні судинних змін – формуванні та прогресуванні ендотеліальної дисфункції. Водночас його вміст не впливає на кістковий метаболізм, тобто він не бере участі у кількісних та якісних змінах кісток.

З цих позицій отримані результати дослідження дають можливість припустити, що дія хемерину обумовлена кількома чинниками. Так, при підвищеній масі тіла та ОЖ 1 ст. активний синтез хемерину є компенсаторною реакцією організму, що обумовлена початковими змінами метаболічних процесів. При подальшому прогресуванні гормонально-метаболічних порушень, спричинених накопиченням жирової тканини, ця закономірність нівелюється. Одночасно у пацієнтів із ЦД та нормальною масою тіла підвищення активності хемерину сироватки крові, мабуть, можна розглядати як прояви участі цього адипоцитокіну у патогенезі формування системних проявів ЦД. Також у цьому ключі слід розглядати хемерин-індуковані зміни у показниках ліпідного обміну і, зокрема, тригліцеридів сироватки крові.

Резюме. Цукровий діабет 2 типу має перебіг на тлі підвищеного синтезу адипокіну хемерин, вміст якого залежить від стадії ожиріння. Активність хемерину не корелює з віком, статтю та тривалістю захворювання, а також не має вірогідних відхилень при зіставленні з особливостями ураження кісткової тканини – виразністю остеопоротичного синдрому.

Хемерин належить до активних речовин та синтезується багатьма клітинами організму, тому йому притаманні різноманітні ефекти. Так, початок синтезу хемерину при надлишковій вазі або ожирінні, який визначено в роботі, можна пов'язати з результатом прояву його прозапального ефекту, тобто хемерин виступає як медіатор запалення шляхом регуляції диференціації та функціонування Т-хелперів і макрофагів [175, 176]. У подальшому цей механізм «беруть на себе» інші більш обізнані цитокіни – каспази, ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6 тощо, де такий ефект є провідним. А хемерин, своєю чергою, реалізує метаболічний ефект, тобто втручається у метаболізм глюкози.

З іншого боку, у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу часто наявна гіперінсулінемія, що, своєю чергою, може бути причиною підвищення рівня сироваткового хемерину [177].

Отже, у хворих на ЦД 2 типу відзначається формування метаболічних порушень, що пов'язують із синдромом інсулінорезистентності, тобто порушенням дії інсуліну на пострецепторному рівні зі зниженням мембранної концентрації специфічних транспортерів глюкози. Зміна дії інсуліну на пострецепторному рівні в тканинах-мішенях (печінка, скелетні м'язи, жирова тканина) викликає цілу низку патофізіологічних порушень, що реалізуються у розвитку метаболічних змін [178].

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в таких наукових публікаціях:

1. Роль ожиріння та особливостей топографії жирової тканини в перебігу цукрового діабету 2-го типу / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, А. В. Загребельська, Н. В. Малик, О. В. Карая // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2021. - № 4 (48). – С. 147-150.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

2. Склеростин-залежні механізми формування остеопорозу у хворих цукровим діабетом 2 типу та ожирінням / А. С. Марченко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2023. - № 4. – С. 87-93.

3. Патогенетичне значення фактора зростання фібробластів-23 у прогнозуванні ускладнень цукрового діабету 2 типу, що перебігає в поєднанні з ожирінням / А. С. Марченко, Л. М. Пасієшвілі // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2024. - № 1(144). – С. 185-191.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

4. Вміст хемерину та особливості жирового розподілу у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння / А. С. Марченко // Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. – 2023. - № 4(13). – С. 36-41.

5. Марченко А. С. Ризик розвитку переломів при поєднаному перебігу остеопорозу та цукрового діабету 2 типу у жінок в менопаузальному періоді / А. С. Марченко // Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні : науково-практична конференція з міжнародною участю, Харків, 22 травня 2020 року / ХНМУ. – Харків, 2020. – С. 63–65.

6. Марченко А.С. Роль ожиріння в реалізації адипокіну хемерину у хворих на цукровий діабет 2 типу / А.С. Марченко, Л.М. Пасієшвілі // XI International scientific and practical conference «Results of modern scientific

research and development», Madrid, 16–18 January, 2022. /sci-conf.com.ua – Madrid 2022. – С. 101–102.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

7. Пасієшвілі Л.М. Фактор зростання фібробластів 23 в реалізації остеопенічних станів при поєднанні ЦД 2 типу та ожиріння / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, А. В. Загребельська, О. В. Карая, В. Є. Шапкін, А. С. Літвинова // 4th International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”, Berlin, 11-13 December, 2023. / sci-conf.com.ua - Berlin. – P. 126-128.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

8. Пасієшвілі Л.М. Вплив жирової компоненти на вміст та роль хемерину у хворих на цукровий діабет 2 типу / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, А. В. Загребельська, О. В. Карая, В. Є. Шапкін // 4th International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”, Berlin, 11-13 December, 2023. / sci-conf.com.ua - Berlin. – P. 129-130.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

9. Пасієшвілі Л.М. Прогнозування перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих з ожирінням шляхом визначення вмісту адипокіну хемерину / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, О. В. Карая, А. В. Загребельська, В. Є. Шапкін, А. М. Літвинова // Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять треті Данилевські читання), Харків, 21-22 березня 2024. / ДУ «Інститут проблем ендокринної патології іс. В. Я. Данилевського НАМН України – Харків. – С. 76-77.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

10. The role of chemerin in the development of metabolic disorders and inflammatory reaction in patients with type 2 diabetes and obesity / L. M. Pasiyeshvili, A. S. Marchenko, A. K. Zhuravlyova, T. I. Viun //Deutscher Wissenschaftsherold German science herald. – 2021. - № 2. –P. 24-27.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

РОЗДІЛ 4. КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ФАКТОРУ РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 23, ХЕМЕРИНУ І СКЛЕРОСТИНУ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ

Для виявлення основних показників, що впливають на розвиток остеопенічних станів у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння і підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу на підставі оцінки рівнів морфогенетичних білків крові: фактору росту фібробластів 23, склеростину та хемерину був проведений кореляційний аналіз за допомогою непараметричних методів статистики найбільш значущих кореляційних відношень з антропометричними, анамнестичними, клінічними та лабораторними показниками (табл. 4.1).

Встановлено кореляційні взаємозв'язки між склеростином та деякими компонентами ліпідного спектру: прямий з ЛПНЩ ($r=0,47$; $p<0,05$) та зворотній з ТГ ($r=-0,55$ $p<0,05$). Також встановлено пряму сильну кореляцію з СКФ ($r=0,74$; $p<0,05$) і протилежну із Z-критерієм ($r=-0,61$; $p<0,05$)

Кореляційний аналіз засвідчив наявність прямого середнього та сильного зв'язків між рівнем хемерину та рядом показників: ТГ ($r=0,71$; $p<0,05$), Z-критерієм ($r=0,38$; $p<0,05$).

Також виявлені прямі середні та сильні кореляційні зв'язки між ФРФ 23 та Z-критерієм ($r=0,67$; $p<0,05$) і СКФ ($r=0,72$; $p<0,05$) та протилежний ФРФ-23 та ЛПВЩ ($r=-0,12$; $p<0,05$).

При визначенні кореляційних зв'язків між склеростином та САТ і хемерином та САТ отримали сильні прямі кореляційні зв'язки ($r=0,81$; $p<0,05$) та ($r=0,82$; $p<0,05$).

Аналіз даних кореляційних зв'язків між Z-критерієм та ШОЕ показав зворотню сильну кореляцію ($r=-0,73$; $p<0,05$). Показник ТГ корелював із САТ ($r=0,62$; $p<0,05$) та з масою тіла пацієнтів ($r=0,57$; $p<0,05$); загальний холестерин з інсуліном ($r=0,64$; $p<0,05$).

Таблиця 4.1

Кореляційні зв'язки між основними показниками

	z-критерій	Склеростин	Хемерин	ФРФ 23	ЗХ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	ЛПВЩ	ТГ	ШОЕ	СКФ
Склеростин	-0,61	1	+0,54	+0,31	-	+0,47	-	-	-0,55	-	+0,74
Хемерин	+0,38	+0,54	1	+0,42	-	-	-	-	+0,71	-	-
ФРФ23	+0,67	+0,31	+0,42	1	+0,11	-	-	-0,12	-	-	+0,72
ІМТ	-	+0,69	+0,68	-	-	+0,49	-	-	-	-	-
ОТ\ОС	-	+0,63	+0,66	+0,74	+0,54	+0,45	-	-0,18	+0,32	-	-
САТ	-0,21	+0,81	+0,82	-	+0,57	-	-	-	+0,62	-	-
z-критерій	1	-0,61	+0,38	+0,67	+0,18	-	-	-	-	-0,73	-0,21
Вага	-	+0,73	+0,31	-	+0,84	+0,39	-	-	+0,57	-	-
Глікемія	-	+0,32	+0,76	-	-	+0,46	-	-	-	+0,20	-
Інсулін	-	+0,85	+0,84	-	+0,64	-	-	-	-	-	-

Окрему увагу ми приділили визначенню кореляційних зв'язків між біологічними маркерами та показниками вуглеводного обміну та отримали такі результати: сильні прямі кореляційні зв'язки були доведені між склеростином і хемерином та інсуліном ($r=0,85$; $p<0,05$) та відповідно ($r=0,84$; $p<0,05$); хемерином та глікемією ($r=0,76$; $p<0,05$); склеростином та глікемією ($r=0,32$; $p<0,05$).

Був проведений кореляційний аналіз деяких антропометричних даних пацієнтів та дослідженими маркерами та виявлені прямі сильні зв'язки між: склеростином та ІМТ ($r=0,69$; $p<0,05$); склеростином та ОТ/ОС ($r=0,63$; $p<0,05$); склеростином та масою тіла ($r=0,73$; $p<0,05$); хемерином та ІМТ ($r=0,68$; $p<0,05$); хемерином та ОТ/ОС ($r=0,66$; $p<0,05$); хемерином та масою тіла ($r=0,31$; $p<0,05$); ФРФ-23 та ОТ/ОС ($r=0,74$; $p<0,05$).

Аналіз результатів ІМТ засвідчив середньої сили прямі кореляційні зв'язки між склеростином, хемерином та ФРФ-23: склеростином та хемерином ($r=0,54$; $p<0,05$), ФРФ-23 та хемерином ($r=0,42$; $p<0,05$).

Резюме: У хворих на ЦД2 типу в поєднанні з ожирінням доведено кореляційний зв'язок між вивченими біологічними маркерами (склеростин, хемерин, ФРФ 23) та антропометричними показниками.

Виявлено сильні прямі кореляційні зв'язки між хемерином, склеростином та показниками вуглеводного обміну, а також систолічним артеріальним тиском.

РОЗДІЛ 5. МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ОСТЕОПОРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В ПОСІДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

Для побудови математичної моделі прогнозування виникнення остеопорозу на підставі рівнів склеростин, хемерин та ФРФ-23 було використано метод дискримінантного аналізу.

Проведення дискримінантного функціонального аналізу дозволило встановити достовірність впливу рівнів склеростину, хемерину та ФРФ-23 на виникнення остеопорозу ($p < 0,05$). Дискримінація є задовільною, оскільки в інтервалі від 0 до 1 значення лямбди Уїлкса знаходиться ближче до 0, що свідчить про більшу присутність ознаки в дискримінації (рис.5.1).

Discriminant Function Analysis Summary (Spreadsheet4)						
No. of vars in model: 3; Grouping: OPprogn (2 grps)						
Wilks' Lambda: .70129 approx. F (3,158)=22,433 p< .0000						
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,158)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
FGF23	0,803205	0,873113	22,96161	0,000004	0,464874	0,535126
Sc1	0,951048	0,737385	56,27067	0,000000	0,243361	0,756639
Che	0,790240	0,887438	20,04066	0,000014	0,285658	0,714342

Рис. 5.1. Узагальнююча таблиця результатів дискримінантного аналізу для показників склеростину, хемерину та ФРФ-23

Матриця класифікації (рис. 5.2) відображає інформацію про кількість та відсоток класифікованих спостережень у кожній групі у зворотному порядку і свідчить про високу (80,9%) чутливість і специфічність).

Classification Matrix (Spreadsheet4)			
Rows: Observed classifications			
Columns: Predicted classifications			
Group	Percent Correct	G_1:1 p=,32099	G_2:3 p=,67901
G_1:1	59,61538	31	21
G_2:3	90,90909	10	100
Total	80,86420	41	121

Рис. 5.2. Таблиця класифікації протоколу дискримінантного аналізу

Коефіцієнти факторної структури (рис. 5.3), отримані при факторному аналізі, є кореляціями між змінними в моделі і дискримінуючою функцією. Ці кореляції можна розглядати як факторні навантаження змінних на кожну дискримінантну функцію.

Variable	Classification Functions; grouping: OPprogn (Spreadsl	
	G_1:1 p=,32099	G_2:3 p=,67901
FGF23	0,1873	0,1283
Sc1	0,0734	0,1598
Che	-0,5311	-0,8527
Constant	-10,4928	-10,1311

Рис. 5.3. Функції класифікації протоколу дискримінантного аналізу для впливу рівнів склеростину, хемерину та ФРФ-23 на виникнення остеопорозу

Представивши рівняння дискримінантного аналізу, у якому Група “1:1” відповідає виникненню остеопорозу, а Група “2:3” – його відсутності, у лінійному вигляді, і підставивши значення констант і коефіцієнтів, можна отримати 2 величини:

$$A=0,1873* FGF23 + 0,0734* Sc1 - 0,5311* Che - 10,4928$$

$$B=0,1283* FGF23 + 0,1598* Sc1 - 0,8527* Che - 10,1311$$

де FGF-23 – рівень фактора росту фібробластів 23

Sc1 – рівень склеростину

Che – рівень хемерину

Оцінка отриманих даних проводиться так.

Якщо $A > B$, то прогноз несприятливий – у хворого імовірно виникнення остеопорозу.

Якщо $A < B$, то прогноз сприятливий – виникнення остеопорозу малоімовірно.

Приклад.

Досліджуваний А. має рівень FGF-23 – 221,31 пмоль/л, Scl – 57,51 пг/мл, Che– 5,13 нг/мл. Відомо, що у хворого розвинувся остеопороз.

Підставимо отримані дані в рівняння:

$$A=0,1873*221,31 + 0,0734*57,51 - 0,5311*5,13 - 10,4928 = 32,4552$$

$$B=0,1283*221,31 + 0,1598*57,51 - 0,8527*5,13 - 10,1311 = 23,07854$$

$A > B$, що свідчить про імовірний розвиток остеопорозу у хворого, що своєю чергою підтверджується вже відомими клінічними даними про розвиток остеопорозу у цього хворого.

Досліджуваний Б. має рівень FGF-23 – 184,31 пмоль/л, Scl – 67,9 пг/мл, Che– 6,85 нг/мл. Відомо, що остеопороз у хворого не розвинувся

Підставимо отримані дані в рівняння:

$$A=0,1873*184,31 + 0,0734*67,9 - 0,5311*6,85 - 10,4928 = 23,533$$

$$B=0,1283*184,31 + 0,1598*67,9 - 0,8527*6,85 - 10,1311 = 28,70139$$

$B > A$, що свідчить про малоімовірний розвиток остеопорозу у хворого, що своєю чергою підтверджується вже відомими клінічними даними про відсутність остеопорозу у хворого.

Резюме: Аналіз отриманих відношень шансів прогностичної моделі доводить, що модель володіє прогностичними властивостями.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Початок нового століття в історії людства, незважаючи на великі досягнення в галузі науки та техніки, привніс великі проблеми у статистичні викладки, перебіг та лікування багатьох захворювань внутрішніх органів. Так, як і раніше, відбувається домінування захворювань серцево-судинної системи, які визначають не лише якість життя пацієнтів, а й його прогноз. Також триває зростання випадків цукрового діабету, який посідає третє місце у статистиці захворюваності, як щодо розвитку ускладнень, так і проблем лікувальної тактики.

Так, за даними Міжнародної діабетичної асоціації (IDF, Diabetes Atlas 9th edition), станом на 2021 рік 537 мільйонів людей мали діабет, та ще 541 млн. – порушення толерантності до глюкози. Ураховуючи темпи поширеності, експерти ВООЗ прогнозують, що кількість хворих на ЦД у 2030 році досягне 643 мільйонів та до 2045 року зросте до 783 мільйонів. Понад 6,7 мільйонів людей віком 20–79 років у 2021 році причиною смерті мали ускладнення діабету [54, 61, 62].

Україна належить до країн з високим рівнем захворюваності на ЦД - виявлено 1 млн. 226 тис. хворих, серед яких інсулінозалежних — близько 190 тис. Проте більшість вітчизняних науковців вважають статистичні дані заниженими [6].

Іншою важливою проблемою у світі сьогодні є ожиріння, захворюваність на яке за останні 2 роки зросла на 57% [80, 81]. Це найбільш поширена ендокринна патологія, яка трапляється у середньому у 80% ендокринологічних хворих. Соціальна значущість ожиріння полягає в тому, що воно є найістотнішим компонентом метаболічного синдрому (МС) і фактором ризику розвитку тяжких судинних та різноманітних дисметаболических ускладнень [80].

Гладкі люди, за оцінками ВООЗ, становлять понад 1,5 млрд. осіб, 700 млн. з яких мають ожиріння [66]. За статистичними даними в Україні у 2019

р. лише 39,6% населення мали нормальну масу тіла, тоді як 59,1% – НМТ, а 24,8% – ожиріння [68].

Ожиріння тісно корелює з розвитком як ЦД, так і з порушеннями опорно-рухового апарату; одними із таких ускладнень є остеопоротичні стани. Їх формування пов'язують не тільки з віковими, гендерними та професійними особливостями людини, але й з наявністю хронічних захворювань. На жаль, діагностика остеопенічних станів відбувається доволі пізно – у більшості випадків при ускладненні патологічного процесу, що потребує проведення постійного пошуку маркерів стану кісткової тканини. Тобто проведення дослідження, спрямованого на визначення патогенетичних шляхів поєданого перебігу ЦД та ожиріння, факторів, які сприяють зміні метаболізму кісткової тканини та маркерів ранньої діагностики означеного ускладнення є актуальною проблемою сучасності.

У такому разі метою дослідження було підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу остеопенічних станів у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння на підставі оцінки рівнів морфогенетичних білків сироватки крові: фактору росту фібробластів 23, склеростину та хемерину.

Для реалізації даної мети були сформульовані такі завдання:

1. Визначити особливості розподілу жирової тканини та показники вуглеводного та жирового обмінів у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням.
2. Дослідити діагностичну цінність хемерину у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням та встановити його залежність від типу жирової тканини.
3. Встановити діагностичне та прогностичне значення фактору зросту фібробластів 23 при коморбідності ЦД 2 типу та ожиріння.
4. Дослідити вміст склеростину та довести його роль в реалізації вторинного остеопорозу у хворих з ЦД 2 типу, що має перебіг на тлі ожиріння.

5. На підставі визначення найбільш прогностичних маркерів остеопенічних станів розробити діагностичний алгоритм прогнозування розвитку вторинного остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння.

Робота проводилася на базі ендокринологічного відділення (завідувачка – Загребельська А.В.) науково-навчального центру «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету.

До роботи було залучено 83 хворих на ЦД 2 типу, що мав перебіг на тлі надлишкової маси тіла (НМТ) або ожирінні. До групи зіставлення увійшло 20 пацієнтів з ЦД 2 типу та нормальною масою тіла. Обидві групи хворих були тотожними за віком ($43,3 \pm 4,6$ та $44,1 \pm 2,1$ роки відповідно), статтю (переважали чоловіки - 44 (53%) та 11 (55%) осіб відповідно) та тривалістю захворювання (від 1 до 13 років).

До роботи не залучалися особи з уперше встановленим ЦД 2 типу; хворобами серцево-судинної, травної та дихальної систем, онкохворі та хворі з дифузними захворюваннями сполучної тканини.

Участь хворих у роботі передбачала попереднє ознайомлення та підписання інформованої згоди, рекомендованої етичним комітетом з питань біомедичних досліджень законодавства України про охорону здоров'я, Гельсінської декларації 2000 року та директив Європейського товариства 86/609.

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали з урахуванням критеріїв уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118). Для діагностики ожиріння (ОЖ) та встановлення його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) з визначенням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла, кг} / \text{зростання, м}^2$.

Так, усі хворі мали середній ступінь тяжкості захворювання у стадії компенсації діабету. З урахуванням ІМТ пацієнти основної групи були

розподілені так: надлишкову вагу (НВ) реєстрували у 14 випадках; Ож. 1 ст. - у 23 хворих. Ож.2 ст. - було притаманно 31 хворому та Ож.3 ст. - 15 особам.

Розподіл вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) та підшкірної жирової тканини (ПЖТ) в організмі визначали за допомогою ваг для характеристики складу тіла - OMRON BF511 (Японія). Так, було встановлено, що надлишок жирової тканини (НЖТ) та особливо ожиріння сприяють накопиченню як підшкірного жиру, так і вісцерального його пулу. Причому останній у відсотковому вимірюванні випереджав відкладення підшкірного. Тобто, якщо при надлишковій вазі вміст підшкірної тканини збільшувався по відношенню до контролю в 1,4 раза, то вісцеральна підшкірна тканина - у 1,9 раза відповідно. При Ож.1ст. такі зміни відповідали 1,5 та 1,8 раза; при Ож.2ст. – 1,9 та 2,2 раза та при Ож.3 ст. 1,7 та 2,8 раза відповідно. Тобто наявність ожиріння характеризувалася не тільки збільшенням ІМТ, але й перерозподілом жирової тканини на користь вісцерального (білого) жиру, якому притаманна активна гормоноподібна дія.

При дослідженні рівня глюкози у хворих з ЦД 2 типу та ожирінням середній показник по групі становив $8,28 \pm 0,97$ ммоль/л, вміст глікозильованого гемоглобіну – $9,59 \pm 1,68\%$. У групі порівняння зазначені показники дорівнювали $7,23 \pm 0,84$ ммоль/л та $9,02 \pm 1,32\%$ відповідно.

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) проводили при інтерпретації показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), отриманої при проведенні DEXA на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). Так, «початкові прояви остеопенічного синдрому» (остеопенія) були зафіксовані у 33 випадках (39,8%) хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ожиріння; «виражений остеопенічний синдром» (остеопороз) реєстрували у 31 пацієнта (37,3%) та зміни МЩКТ не отримали у 19 випадках (22,9%). У групі порівняння таке співвідношення відповідало 4/6/10 випадків (20%, 30% та 50%).

Для реалізації поставленої мети визначали вміст окремих активних речовин – медіаторів запалення, місцем синтезу яких, поряд з іншими клітинами та тканинами, виступає жирова компонента.

Одним з таких адипокінів є хемерин - білок, що складається з 131-137 амінокислот і експресується переважно в жировій тканині. Низкою дослідників були висвітлені окремі його властивості, серед яких його можлива участь у вуглеводному обміні, вплив на роботу серцево-судинної системи через втручання в стан ендотелію судин, вазоконстрикцію тощо.

Так, вміст хемерину у хворих з ЦД 2 типу та збереженим ІМТ перевищував показник контролю у 1,2 раза, а в основній групі пацієнтів – майже у 1,5 раза, що дозволило констатувати негативний вплив ожиріння на синтез цього адипокіну.

Рівень хемерину корелював зі стадією ожиріння та повільно підвищувався зі збільшенням вмісту жирової компоненти. Так, при надмірній масі тіла (НМТ) його активність перевищувала показник контролю у 1,4 раза, при Ож.1ст. - майже у 1,7 раза при Ож.2ст. – у 1,3 раза та при Ож.3 ст.- майже у 1,4 раза. Як видно з дослідження, найбільше надходження хемерину до сироватки крові відбувалося при Ож.1 ст., що, імовірно, є результатом його активного неконтрольованого втручання у формування судинних негараздів – системну ангіопатію та його початкове включення в прозапальний цитокіновий каскад. Надалі при ожирінні 2 та 3 ст. вміст хемерину зберігається на високому рівні, хоча його синтез трохи уповільнюється, мабуть, через втрату його прозапальної дії.

Вивчено активність хемерину сироватки крові з урахуванням віку, статі та тривалості захворювання. Жодний із цих показників не мав залежності від вмісту адипокіну, що можна пояснити малим розкидом віку хворих, відсутністю його додаткового надходження, наприклад, у жінок через пре- або менопаузальні зміни в організмі (жінки – 5,52 (4,3; 7,2) пг/мл; чоловіки – 5,47 (4,61; 6,94) пг/мл); залученням до патології судинного русла

вже на ранніх етапах розвитку хвороби та акцентуванням його дії на проявах серцево-судинних ускладнень та, надалі, зберіганням досягнутого показника.

Визначено активність хемерину при зміні мінеральної щільності кісткової тканини, яка досліджувалася методом денситометрії. Було встановлено, що даний показник в основній групі хворих не мав суттєвої різниці як у пацієнтів зі зміненою архітектонікою кісток - 5,78 (4,8; 6,9) пг/мл, так і без наявних її змін - 5,7 (4,3; 7,2) пг/мл. Водночас при розподілі пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням на підгрупи з урахуванням виразності кісткового метаболізму були отримані такі дані: прояви «початкового остеопенічного синдрому» супроводжувалися підвищенням рівня хемерину до 5,75 (4,4; 7,0) пг/мл, а при «вираженому» прояві синдрому дорівнювали 5,81 (4,5; 7,2) пг/мл. Таким чином, як при «вираженому остеопенічному синдромі», так і при початкових змінах МЩКТ активність хемерину при коморбідності ЦД 2 типу та ожиріння була вищою за контроль (3,89 (3,7; 4,2) пг/мл та рівень групи зіставлення (у цілому по групі – 4,84 (4,5; 5,3) пг/мл та при порушенні МЩКТ – 4,79 (4,3; 5,3) пг/мл), однак його вміст не залежав від особливостей порушення архітектоніки та складу кісткової тканини. Тобто, імовірно, адипокін хемерин бере активну участь в патогенезі метаболічного синдрому через свою прозапальну дію та розвиток судинних ускладнень, але не впливає на МЩКТ.

Також через залучення до патології кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу було проведено вивчення вмісту фактору росту фібробластів 23 (ФРФ-23 або FGF-23), який володіє багатофункціональними механізмами, і якому притаманна регуляторна спрямованість дії на обмін речовин. FGF-23 належить до типу-I сімейства трансмембранних білків, синтезується переважно за допомогою остеобластів/остеоцитів і гепатоцитів. Окрім того, джерелом синтезу FGF-23 при патологічних станах становляться адипоцити, скелетні м'язи і клітини підшлункової залози. Тобто у хворих на ЦД 2 типу з надлишковою вагою та ожирінням формуються умови до підвищення синтезу FGF-23, який є одним з факторів порушення мінерального обміну.

Так, при визначенні вмісту ФРФ-23 в обох групах досліджених було доведено підвищення його активності (в основній - до 353,7 (270,6; 372,1) пг/мл та зіставлення – до 173,5 (139,8; 211,9) пг/мл проти контролю - 32,4 (21,7; 42,1), $p < 0,001$. Тобто майже одинадцятиразове збільшення вмісту ФРФ-23 за наявності ЦД 2 типу, що має перебіг на тлі ожиріння, на нашу думку, можна пояснити додатковим залученням до процесу печінки (стеатогепатоз), підшлункової залози та саме збільшеної кількості жирової тканини.

Проведено визначення активності ФРФ-23 з урахуванням стадії ожиріння та встановлено її залежність від ІМТ. Так, при НМТ вміст FGF-23 перевищував показник контролю у 9,5 раза; Ож. 1 ст. – 9,9 раза; Ож.2 ст. – у 10,8 та при Ож.3 ст. – у 11,2 раза відповідно.

На показник даного білка чинили вплив стать хворих (жінки - 363,1 пг/мл; чоловіки - 338,8 пг/мл) та тривалість анамнезу з діабету: при анамнезі до 5 років показник ФРФ 23 збільшувався у 9,9 раза, у проміжку 6-10 років – у 10,6 раза та понад 10 років – в 11,1 раза. Вплив статі на показник білка, імовірно, можна пояснити наявністю пре- та менопаузи, що супроводжується порушенням синтезу статевих гормонів, і аким чином, розвитком первинного остеопорозу. Вплив анамнестичних змін, мабуть, пов'язано з більш глибокими проявами метаболічного синдрому та залученням до процесу всіх видів обміну з нашаруванням вторинних остеопоретичних проявів.

При дослідженні активності ФРФ-23 з урахуванням віку хворих коливань між групами визначено не було, що можна пояснити щільністю цього показника серед обстежених пацієнтів.

Також активність ФРФ-23 досліджували з урахуванням змін мінеральної щільності кісткової тканини. Так, при «початкових проявах остеопенічного синдрому» активність ФРФ-23 перевищувала показник норми майже у 10 разів – збільшувалася до 321,7 (289,9; 348,2) пг/мл, а при «вираженому остеопенічному синдромі – понад 11 разів та становила 361,1 (334,5; 372,1) пг/мл. За відсутності інструментальних змін МЩКТ цей

показник становив 259,4 (270,1; 312,2) пг/мл. Тобто, незважаючи на відсутність змін МЩКТ у 19 осіб основної групи зазначений регуляторний білок перевищував контрольні значення, що може бути результатом утягування до процесу печінки, адипоцитів та кісткової тканини.

Таким чином, збільшення активності ФРФ-23 у хворих на ЦД 2 типу, який має перебіг в поєднанні з ожирінням, можна розглядати як один з предикторів формування вторинного остеопорозу, а визначення його вмісту можна використовувати як маркер порушення складу кісткової тканини, а також контрольного показника при використанні лікувальних заходів.

Порушення кісткового метаболізму при цукровому діабеті та ожирінні було підставою до визначення інших маркерів кісткової тканини, серед яких на сьогодні розглядають склеростин. Склеростин – це глікопротеїн, він є продуктом гена SOST, який синтезується остеоцитами, що існують тривалий час та кінцево-диференційованими клітинами лінії остеобластів, які знаходяться в мінералізованому кістковому матриксі. Склеростин розглядають як антагоніст остеобластного формування кісткової тканини через інгібування шляху Wnt/ β -катеніну. Цей шлях опосередковує збільшення формування кісткової тканини через розширення остеогенних клітин, а також зниження апоптозу зрілих остеобластів.

Так, при дослідженні вмісту склеростину у сироватці крові обстежених хворих визначено його збільшення, як у пацієнтів основної групи у 1,6 раза (до 51,9 (35,4 – 68,7) пмоль/л), так і групи порівняння – у 1,2 раза (до 39,5 (26,7 – 48,3) пмоль/л) проти контролю - 33,61 (18,9 – 41,4) пмоль/л. Тобто перебіг ЦД 2 типу призводить до пригнічення остеокластогенезу, яке значно посилюється при приєднанні ожиріння.

При визначенні впливу стадій ожиріння на показник склеростину були отримані такі результати. Так, при НМТ вміст склеростину перевищував показник норми у 1,4 раза; Ож.1 ст. – у 1,5, Ож.2ст. – 1,6 та Ож.3 ст. – у 1,8 раза відповідно. Таким чином, виявлені зміни глікопротеїну, який входить

до групи антагоністів кісткових морфогенетичних білків, дають змогу припустити порушення процесу диференціації остеобластів [168].

Проведено визначення вмісту склеростину у сироватці крові залежно від статі хворих та встановлено його більший вміст у жінок - 53,8 (47,3 – 68,7) пмоль/л ніж чоловіків – 49,8 (35,4 – 59,7) пмоль/л. Такі гендерні особливості, імовірно, є результатом більш раннього формування первинного остеопорозу у жінок через зміни гормонального фону при менопаузі.

Встановлена залежність активності глікопротеїну склеростину від тривалості анамнезу з цукрового діабету. Так, при анамнезі захворювання до 5 років вміст склеростину збільшувався до 45,8 пмоль/л, 6-10 років – до 49,9 пмоль/л та понад 10 років – до 54,2 пмоль/л. Тобто в 1,4, 1,5 та 1,6 раза відповідно.

З метою вивчення зв'язків між показниками МЦКТ та маркером антагоністів кісткових морфогенетичних білків склеростином проведено аналіз даних пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням різної стадії. Так, низька щільність кісткової тканини в цілому по групі супроводжувалася збільшенням вмісту склеростину у 1,6 раза (до $54,7 \pm 4,9$ пмоль/л), а відсутність змін при проведенні двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії – у 1,4 раза (до $48,2 \pm 3,9$ пмоль/л). У групі порівняння зазначені величини дорівнювали $41,8 \pm 3,6$ та $36,2 \pm 3,1$ пмоль/л відповідно (зростала у 1,2 та 1,1 раза відповідно).

Водночас при «початкових проявах остеопенічного синдрому» величина склеростину становила $54,3 \pm 4,1$ пмоль/л (зростала у 1,6 раза проти контролю), а при «вираженому остеопенічному синдромі» - $62,7 \pm 5,8$ пмоль/л (у 1,9 раза). Таким чином, при ЦД 2 типу спостерігається збільшення вмісту глікопротеїну склеростину, активність якого значно збільшується при приєднанні ожиріння. Одним із місць застосування дії склеростину є кісткова тканина. Активність даного глікопротеїну сприяє порушенню архітектоніки та мінеральної щільності кісткової тканини, у такий спосіб сприяючи формуванню остеопенічних станів.

Нами проведено кореляційний аналіз, який дозволив виявити наявність взаємозв'язку між склеростином та деякими компонентами ліпідного спектру: прямий з ЛПНЩ ($r=0,47$; $p<0,05$) та зворотній з ТГ ($r=0,55$ $p<0,05$) зв'язки.

При визначенні кореляційних зв'язків між склеростином та САТ і хемерином та САТ отримали сильні прямі кореляційні зв'язки ($r=0,81$; $p<0,05$) та ($r=0,82$; $p<0,05$).

Окрему увагу ми приділили визначенню кореляційних зв'язків між біологічними маркерами та показниками вуглеводного обміну та отримали такі результати: сильні прямі кореляційні зв'язки були доведені між склеростином і хемерином та інсуліном ($r=0,85$; $p<0,05$) та відповідно ($r=0,84$; $p<0,05$); хемерином та глікемією ($r=0,76$; $p<0,05$); склеростином та глікемією ($r=0,32$; $p<0,05$).

Був проведений кореляційний аналіз деяких антропометричних даних пацієнтів та дослідженими маркерами та виявлені прямі сильні зв'язки між: склеростином та ІМТ ($r=0,69$; $p<0,05$); склеростином та ОТ/ОС ($r=0,63$; $p<0,05$); склеростином та масою тіла ($r=0,73$; $p<0,05$); хемерином та ІМТ ($r=0,68$; $p<0,05$); хемерином та ОТ/ОС ($r=0,66$; $p<0,05$); хемерином та масою тіла ($r=0,31$; $p<0,05$); ФРФ-23 та ОТ/ОС ($r=0,74$; $p<0,05$).

Проведення дискримінантного функціонального аналізу дозволило встановити достовірність впливу рівнів склеростину, хемерину та фактора росту фібробластів 23 на зниження щільності кісткової тканини ($p<0,05$).

На підставі визначення рівнів склеростину, хемерину та фактора росту фібробластів 23 була побудована математична модель прогнозування виникнення остеопорозу у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з ожирінням. Аналіз отриманих відношень шансів прогностичної моделі довів, що модель має прогностичні властивості.

Таким чином, при коморбідності ЦД 2 типу та ожиріння складається негативний «тандем» через додаткове надходження з багатьох клітин прозапального цитокіну ФНП- α , збільшення синтезу склеростину та ФРФ-23,

що не тільки «запускає» процес порушення мінеральної щільності кісткової тканини, але й підтримує його впродовж всього перебігу захворювання. Тобто цукровий діабет 2 типу супроводжується формуванням остеопоротичних станів, причому як первинного, так і вторинного походження. У появі зазначених станів, а саме, змінах архітекtonіки кісткової тканини та її мінеральної щільності бере участь морфогенетичний білок ФРФ-23 та глікопротеїн склеростин. Їх активність в осіб на ЦД 2 типу відбувається декількома шляхами: через збільшення кількості та якості адипоцитів жирової тканини, залучення до процесу печінки (розвиток стеатогепатозу), «запуск» процесу формування остеопорозу (первинного вікового гормонообумовленого), участі підшлункової залози як органа, що провокує розвиток діабету, та скелетних м'язів – через порушення транспорту глюкози. Тобто збільшення вмісту ФРФ-23 та склеростину у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння, відіграє суттєву роль у процесах ремоделювання кісткової тканини, та їх вміст можна використовувати як показник стану мінеральної щільності кісткової тканини.

Водночас збільшення вмісту адипокіну хемерину не чинить суттєвого впливу на стан кісткового метаболізму, але його показник можна розглядати як один із факторів формування метаболічного синдрому через втручання у вуглеводний і жировий обміни та негативний вплив на стан ендотелію судин з генералізованим їх залученням до патології. У такому разі ендотеліальна дисфункція «виступає» як патогенетичної ланки формування та перебігу цукрового діабету.

Таким чином, отримані результати щодо ураження кісткової тканини у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та ожиріння, дозволили встановити три різновиди залучення МЦКТ до патологічного процесу. А саме, на підставі визначення активності ФРФ-23 та вмісту склеростину встановлені групи хворих з незначним, помірним або високим ризиком розвитку вторинного остеопорозу.

Так, для «незначного ризику розвитку» вторинних остеопоротичних змін у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння були характерними рівень ФРФ-23 до $259,4 \pm 14,6$ пг/мл та вміст склеростину в межах $48,7 \pm 3,2$ пмоль/л. При цьому при інструментальному дослідженні стану МЩКТ (денситометрія або DEXA) ознаки кісткових порушень знайдено не було. Хворим цієї групи рекомендовано: контроль ваги пацієнтів (визначено пряму залежність даних показників від стадії ожиріння), корекція дієти збагаченою вітаміном D та кальцієм, призначення харчових добавок (кальцемін, кальцемін адванс, кальцій-Д3-нікомед тощо) курсами по 1-2 місяці 2-3 рази на рік під контролем означених маркерів кісткової тканини та денситометрії – 1 раз на рік.

«Помірний ризик розвитку» вторинного остеопорозу при поєднанні ЦД 2 типу та ожиріння характеризувався формуванням «початкових проявів остеопенічного синдрому», для якого було характерним збільшення вмісту склеростину до $52,4$ ($49,7$; $61,5$) пмоль/л та активності ФРФ-23 до $321,7$ ($289,9$; $348,2$) пг/мл. Одночасно визначали ознаки погіршення мінеральної щільності кісткової тканини (на межі норми або остеопенія) при проведенні інструментальних досліджень. У такому разі, окрім контролю ваги та корекції дієти рекомендовано постійний прийом препаратів кальцію і курсові призначення бісфосфонатів (алендра, остеогенон, золендронові кислота тощо) по 2-3 місяці не менше 2 разів на рік. Згадані хворі підлягають диспансерному спостереженню не тільки сімейним лікарем або ендокринологом, але й остеологом-ортопедом з контролем стану МЩКТ 1-2 рази на рік.

Для «високого ризику розвитку» вторинного остеопорозу було характерним значне збільшення активності ФРФ-23 (більш ніж у 10 разів по відношенню до контролю) – до $361,1$ ($334,5$; $372,1$) пг/мл та вмісту склеростину (у 1,7 раза до норми) – до $57,8$ ($52,4$; $65,8$) пмоль/л. Високий вміст даних маркерів кісткової тканини супроводжувався значними змінами МЩКТ, тобто характерними ознаками остеопорозу. У такому разі, окрім

наведених рекомендацій, є обов'язковим постійний прийом бісфосфонатів (диклосейф форте, алендра, остеогенон, золендронові кислота тощо), спостереження остеолога та контроль біохімічних і інструментальних параметрів – за потребою, але не рідше 2 разів на рік.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної внутрішньої медицини, а саме, підвищення ефективності ранньої діагностики остеопоротичних станів у хворих на цукровий діабет 2 типу, що має перебіг на тлі надлишкової маси тіла або ожиріння, на підставі вивчення показників морфогенетичних білків сироватки крові склеростину, фактору росту фібробластів 23 та хемерину.

2. При цукровому діабеті 2 типу зростання стадії ожиріння супроводжується перерозподілом жирової тканини з переважним збільшенням вісцерального її пулу. Так, при ожирінні 2 ст. вміст вісцеральної складової жирової тканини підвищується у 2 рази (до $20,9 \pm 1,3\%$) та при 3 ст. – у 2,7 (до $27,6 \pm 1,1\%$) рази до показників норми. Означені зміни відбувалися на тлі гіперліпідемії (ЗХС – $6,41$ ммоль/л, ТГ – $2,47$ ммоль/л) та гіперглікемії: вміст глюкози дорівнював $8,28 \pm 0,87$ ммоль/л; глікозильованого гемоглобіну – $9,59 \pm 1,68\%$.

3. У хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння реєструється вірогідно вищий рівень сироваткового вмісту хемерину ($p < 0,05$). Найвищі його показники виявлено у пацієнтів з ожирінням 1 ступеня (у 1,7 рази більше за норму), що може свідчити про його залучення у прозапальний цитокіновий каскад патогенезу захворювання. При ожирінні 2 та 3 ст. вміст хемерину трохи уповільнюється (збільшено у 1,3 та 1,4 рази відповідно), мабуть, через втрату його прозапальної дії. Активність хемерину не залежала від стану мінеральної щільності кісткової тканини та дорівнювала при «початкових проявах остеопенічного синдрому» $5,75$ ($4,4$; $7,0$) пг/мл та «вираженому остеопенічному синдрому» – $5,81$ ($4,5$; $7,2$) пг/мл.

4. Збільшення індексу маси тіла у хворих на цукровий діабет 2 типу негативно впливає на показник фактору росту фібробластів 23, який має кореляційну залежність зі ступенем ожиріння: максимальна активність ФРФ-23 відмічається у пацієнтів з ожирінням 3 ст. (збільшувався понад 11 разів) у

порівнянні з контрольною групою. Вміст ФРФ-23 залежить від стану мінеральної щільності кісткової тканини: при «початкових її змінах» дорівнює 321,7 пг/мл; при «вираженому остеопенічному синдромі» - 361,1 пг/мл.

5. У хворих на ЦД 2 типу та ожиріння встановлено вірогідне збільшення вмісту склеростину сироватки крові ($51,9 \pm 2,3$ пмоль/л) проти групи зіставлення ($39,5 \pm 1,5$) та контролю ($33,61 \pm 1,3$) пмоль/л. Найвищий його рівень виявлено при ожирінні 3 ступеня (перевищував контроль у 1,8 раза). Доведено залежність показника від стану мінеральної щільності кісткової тканини: при «початкових проявах остеопенічного синдрому» активність склеростину дорівнювала $54,3 \pm 4,1$ пмоль/л та при «вираженому остеопенічному синдромі» – $62,7 \pm 5,8$ пмоль/л. Виявлено сильні прямі кореляційні зв'язки між склеростином і хемерином ($r=0,85$; $p<0,05$); склеростином та інсуліном ($r=0,84$; $p<0,05$); хемерином та глікемією ($r=0,76$; $p<0,05$); склеростином та глікемією ($r=0,32$; $p<0,05$).

6. Розроблена математична модель ризику розвитку вторинного остопорозу у хворих з цукровим діабетом 2-го типу, що має перебіг на тлі надлишкової маси тіла або ожиріння, з використанням градацій предикторів остеопоротичних станів (склеростину, фактору росту фібробластів 23, хімерину), що дозволяє встановити незначний, помірний або високий ризик розвитку ускладнення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики, оцінки прогнозу розвитку остеопоротичних станів у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння рекомендовано використовувати динамічне спостереження за станом мінеральної щільності кісткової тканини із залученням інструментальних методів дослідження кісток (DEXA).

2. Крім загальноприйнятих критеріїв оцінки мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння, рекомендовано дослідження рівня склеростину та/або фактору росту фібробластів-23 у плазмі крові для визначення формування остеопоротичних станів, що необхідно для проведення своєчасної профілактики виникнення кісткових порушень.

3. У хворих на цукровий діабет 2 типу при виявленні тенденції до появи надлишкової маси тіла рекомендується своєчасно призначити заходи щодо модифікації способу життя та запобігти розвитку ускладнень діабету в поєднанні з ожирінням.

4. За наявності цукрового діабету 2 типу, ускладненого ожирінням, рекомендовано проводити профілактичні та лікувальні заходи щодо остеопенічних станів, а саме, корекцію дієти, призначення препаратів кальцію, вітаміну D та, за необхідності, бісфосфонатів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фадєєнко, Г. Д., & Несен, А. О. (2015). Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб. Український терапевтичний журнал, (2), 7-15.
2. <https://esc365.escardio.org/>
3. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels; 2019. 176 p
4. Вацеба Т. С. Патогенетичні механізми онкогенезу на тлі цукрового діабету та аналіз онкологічної захворюваності пацієнтів із цукровим діабетом у Прикарпатському регіоні / Т. С. Вацеба, Л. К. Соколова // Ендокринологія. - 2018. - Т. 23, № 2. - С. 128-136.
5. Zimmet, P. Z. (2017). Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history?. Clinical diabetes and endocrinology, 3(1), 1-8.
6. Журавльова Л. В. Особливості менеджменту остеопорозу у хворих на цукровий діабет / Л. В. Журавльова, М. О. Олійник, Ю. К. Сикало // Проблеми ендокринної патології. – 2021. – № 3. – С. 111–119.
7. Federation, I. D., & Atlas, I. D. (2013). International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 6th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.)
8. Hofbauer, L. C., Brueck, C. C., Singh, S. K., & Dobnig, H. (2007). Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. Journal of Bone and Mineral Research, 22(9), 1317-1328.
9. Тітова, Ю. О., & Кравчун, Н. О. (2019). Опитувальник щодо виявлення ранніх ознак остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини, 1(1 (148)), 181-184.
10. Ferrari, S. (2015, May). Pathophysiology of diabetoporosis. In Endocrine Abstracts (Vol. 37). Bioscientifica.
11. Larin, A. S., & Zjablicev, D. S. (2015). Association of single nucleotide polymorphism T1245G of the COL1A1 gene with the level of osteo-associated hormones in postmenopausal osteoporosis. Clinical Endocrinology and Endocrine surgery, 1(49), 44-48.

12. Bonewald, L. F. (2011). The amazing osteocyte. *Journal of bone and mineral research*, 26(2), 229-238.
13. Crandall, C. J., Vasan, S., LaCroix, A., LeBoff, M. S., Cauley, J. A., Robbins, J. A., ... & Bauer, D. C. (2018). Bone turnover markers are not associated with hip fracture risk: a case-control study in the Women's Health Initiative. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(7), 1199-1208.
14. Ramli, F. F., & Chin, K. Y. (2020). A review of the potential application of osteocyte-related biomarkers, fibroblast growth factor-23, sclerostin, and dickkopf-1 in predicting osteoporosis and fractures. *Diagnostics*, 10(3), 145.
15. Ahn, S. H., Park, S. Y., Yoo, J. I., Chung, Y. J., Jeon, Y. K., Yoon, B. H., ... & Hong, S. (2019). Use of bone turnover markers in clinical practice for the management of osteoporosis in Korea: from the survey on the prescription pattern of bone turnover markers. *Journal of Bone Metabolism*, 26(4), 271-277.
16. Nakashima, T., Hayashi, M., Fukunaga, T., Kurata, K., Oh-Hora, M., Feng, J. Q., & Takayanagi, H. (2011). Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature medicine*, 17(10), 1231-1234.
17. Dallas, S. L., Prideaux, M., & Bonewald, L. F. (2013). The osteocyte: an endocrine cell... and more. *Endocrine reviews*, 34(5), 658-690.
18. Delgado-Calle, J., & Bellido, T. (2015). Osteocytes and skeletal pathophysiology. *Current molecular biology reports*, 1, 157-167.
19. Ke, H. Z., Richards, W. G., Li, X., & Ominsky, M. S. (2012). Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocrine reviews*, 33(5), 747-783.
20. Bonewald, L. F., & Wacker, M. J. (2013). FGF23 production by osteocytes. *Pediatric nephrology*, 28, 563-568.
21. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576-590.

22. Cheikhi, A., Barchowsky, A., Sahu, A., Shinde, S. N., Pius, A., Clemens, Z. J., ... & Ambrosio, F. (2019). Klotho: an elephant in aging research. *The Journals of Gerontology: Series A*, 74(7), 1031-1042.
23. Lim, K., Halim, A., Lu, T. S., Ashworth, A., & Chong, I. (2019). Klotho: a major shareholder in vascular aging enterprises. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4637.
24. Vilaca, T., Eastell, R., & Schini, M. (2022). Osteoporosis in men. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(4), 273-283.
25. Lin, Y., & Sun, Z. (2015). In vivo pancreatic β -cell-specific expression of antiaging gene Klotho: a novel approach for preserving β -cells in type 2 diabetes. *Diabetes*, 64(4), 1444-1458.
26. Clynes, M. A., Harvey, N. C., Curtis, E. M., Fuggle, N. R., Dennison, E. M., & Cooper, C. (2020). The epidemiology of osteoporosis. *British medical bulletin*, 133(1), 105-117.
27. Buchanan, S., Combet, E., Stenvinkel, P., & Shiels, P. G. (2020). Klotho, aging, and the failing kidney. *Frontiers in endocrinology*, 11, 560.
28. Olejnik, A., Franczak, A., Krzywonos-Zawadzka, A., Kałużna-Oleksy, M., & Bil-Lula, I. (2018). The biological role of klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *BioMed research international*, 17.
29. Matsumura, Y., Aizawa, H., Shiraki-Iida, T., Nagai, R., Kuro-o, M., & Nabeshima, Y. I. (1998). Identification of the humanklothogene and its two transcripts encoding membrane and secretedklothoprotein. *Biochemical and biophysical research communications*, 242(3), 626-630.
30. Bloch, L., Sineschekova, O., Reichenbach, D., Reiss, K., Saftig, P., Kuro-o, M., & Kaether, C. (2009). Klotho is a substrate for α -, β -and γ -secretase. *FEBS letters*, 583(19), 3221-3224.
31. Chen, C. D., Podvin, S., Gillespie, E., Leeman, S. E., & Abraham, C. R. (2007). Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(50), 19796-19801.

32. Hu, M. C., Shi, M., Zhang, J., Pastor, J., Nakatani, T., Lanske, B., ... & Moe, O. W. (2010). Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *The FASEB Journal*, 24(9), 3438.
33. Xiao, N. M., Zhang, Y. M., Zheng, Q., & Gu, J. (2004). Klotho is a serum factor related to human aging. *Chinese medical journal*, 117(05), 742-747.
34. Xu, X., Hao, Y., Zhong, Q., Hang, J., Zhao, Y., & Qiao, J. (2020). Low KLOTHO level related to aging is associated with diminished ovarian reserve. *Fertility and Sterility*, 114(6), 1250-1255.
35. Polat, Y., Yalcin, A., Yazihan, N., Bahsi, R., Surmeli, D. M., Akdas, S., ... & Varli, M. (2020). The relationship between frailty and serum alpha klotho levels in geriatric patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 91, 104225.
36. Martín-Núñez, E., Donate-Correa, J., Ferri, C., López-Castillo, Á., Delgado-Molinos, A., Hernández-Carballo, C., ... & Navarro-González, J. F. (2020). Association between serum levels of Klotho and inflammatory cytokines in cardiovascular disease: a case-control study. *Aging (Albany NY)*, 12(2), 1952.
37. Іванченко С. В. Сироватковий рівень хемерину у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням: участь у метаболізмі глюкози та вплив на клінічний перебіг захворювання / С. В. Іванченко, О. М. Ковальова // *The world of science and innovation : abstracts of IV International scientific and practical conference, London, 11–13 november, 2020 / sci-conf.com.ua. – London, 2020. – P. 408–417.*
38. Cătoi, A. F., Suci, Ș., PÂrvu, A. E., Copăescu, C., Galea, R. F., Buzoianu, A. D., ... & Pop, I. D. (2014). Increased chemerin and decreased omentin-1 levels in morbidly obese patients are correlated with insulin resistance, oxidative stress and chronic inflammation. *Clujul Medical*, 87(1), 19.
39. Ernst, M. C., Issa, M., Goralski, K. B., & Sinal, C. J. (2010). Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology*, 151(5), 1998-2007.

40. Neves, K. B., Nguyen Dinh Cat, A., Alves-Lopes, R., Harvey, K. Y., Costa, R. M. D., Lobato, N. S., ... & Tostes, R. C. (2018). Chemerin receptor blockade improves vascular function in diabetic obese mice via redox-sensitive and Akt-dependent pathways. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(6), H1851-H1860.
41. Xie, C., & Chen, Q. (2019). Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis?. *Current rheumatology reports*, 21, 1-9.
42. Jiang, X. Y., Wang, Q., Zhang, Y., Chen, Y., & Wu, L. F. (2022). Association of high serum chemerin with bone mineral density loss and osteoporotic fracture in elderly Chinese women. *International Journal of Women's Health*, 107-118.
43. Wang, L., Jia, J., Hong, Z., Zhang, L., & Zhang, J. (2021). Effects of chemerin and homocysteine levels and their associations with occurrence and development of ischemic cerebrovascular disease. *Lipids in Health and Disease*, 20(1), 1-7.
44. Skuratovskaia, D., Zatolokin, P., Vulf, M., Mazunin, I., & Litvinova, L. (2019). Interrelation of chemerin and TNF- α with mtDNA copy number in adipose tissues and blood cells in obese patients with and without type 2 diabetes. *BMC Medical Genomics*, 12(2), 45-55.
45. Pasiyeshvili, L. M., Marchenko, A. S., Zhuravlyova, A. K., & Viun, T. I. (2021). The Role of Chemerin in the Development of Metabolic disorders and Inflammation reaction in patients with type 2 Diabetes and Obesity // *Deutscher Wissenschaftsberichter German science herald*. – 2021. - № 2. – P. 24-27.
46. Шелест, Б. О. (2018). Перспективи застосування медикаментозних комбінацій в лікуванні артеріальної гіпертензії з коморбідною патологією. *Проблеми ендокринної патології*, (3), 38-44.
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. Guideline NG49 [Internet]. 2016[cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49?unlid=311500465201610282942>

48. Коваленко, В. М., & Борткевич, О. П. (2019). Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. *Український ревматологічний журнал*, 3(77), 33-44.
49. Kraemer H.C. (1995) Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat. Med.*, 14: 721–723
50. Boyd, C. M., & Fortin, M. (2010). Future of multimorbidity research: how should understanding of multimorbidity inform health system design?. *Public health reviews*, 32(2), 451-474.
51. Harrison C, Fortin M, van den Akker M, et al. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*. 2021;11
52. Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews nephrology*, 16(7), 377-390.
53. Magliano, D. J., & Boyko, E. J. (2022). *IDF diabetes atlas*.
54. Basile, A. J., Singh, K. C., Watson, D. F., & Sweazea, K. L. (2022). Effect of macronutrient and micronutrient manipulation on avian blood glucose concentration: A systematic review. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 272, 111279.
55. Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., ... & Magliano, D. J. (2022). *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109119.
56. Magliano, D. J., Chen, L., Islam, R. M., Carstensen, B., Gregg, E. W., Pavkov, M. E., ... & Shaw, J. E. (2021). Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 9(4), 203-211.
57. Magliano, D. J., Boyko, E. J., & Atlas, I. D. (2021). Global picture. In *IDF DIABETES ATLAS [Internet]*. 10th edition. International Diabetes Federation.

58. Shulman, R., Slater, M., Khan, S., Jones, C., Walker, J. D., Jacklin, K., ... & Shah, B. R. (2020). Prevalence, incidence and outcomes of diabetes in Ontario First Nations children: a longitudinal population-based cohort study. *Canadian Medical Association Open Access Journal*, 8(1), 48-55.
59. Divers, J., Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M., Isom, S., Dabelea, D., Dolan, L., ... & Wagenknecht, L. E. (2020). Trends in incidence of type 1 and type 2 diabetes among youths—selected counties and Indian reservations, United States, 2002–2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(6), 161.
60. Wagenknecht, L. E., Lawrence, J. M., Isom, S., Jensen, E. T., Dabelea, D., Liese, A. D., ... & Divers, J. (2023). Trends in incidence of youth-onset type 1 and type 2 diabetes in the USA, 2002–18: Results from the population-based SEARCH for Diabetes in Youth study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 11(4), 242-250.
61. Lawrence, J. M., Divers, J., Isom, S., Saydah, S., Imperatore, G., Pihoker, C., ... & SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. (2021). Trends in prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in the US, 2001-2017. *Jama*, 326(8), 717-727.
62. Flood, D., Hane, J., Dunn, M., Brown, S. J., Wagenaar, B. H., Rogers, E. A., ... & Chopra, V. (2020). Health system interventions for adults with type 2 diabetes in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 17(11), e1003434.
63. Alıcı, G., & Genç, Ö. (2022). The pattern of dyslipidemia among Somali type 2 diabetic patients: a cross-sectional study. *European Journal of Medical Research*, 27(1), 253.
64. Study, T. T. F. U. (2020). Longitudinal changes in cardiac structure and function from adolescence to young adulthood in participants with type 2 diabetes mellitus. *Circulation. Heart failure*, 13(6), e006685.
65. Joseph, G. B., Ramezanzpour, S., McCulloch, C. E., Nevitt, M. C., Lynch, J., Lane, N. E., ... & Link, T. M. (2021). Weight Cycling and Knee Joint Degeneration in Individuals with Overweight or Obesity: Four-Year Magnetic

- Resonance Imaging Data from the Osteoarthritis Initiative. *Obesity*, 29(5), 909-918.
66. Пасиешвили, Л. М., & Терешкин, К. И. (2015). Гормональна залежність активної жирової тканини у хворих остеоартрозою та ожирінням. *Наука и охрана здоров'я*, (3), 64-69.
 67. Гоженко А. І. Патогенетичні основи розвитку ожиріння як наслідок функціонально-метаболического дисбалансу в організмі / А. І. Гоженко, Ю. М. Гришко // *Актуальні проблеми транспортної медицини*. – 2019. – № 1 (55). – С. 29–40.
 68. Velychko, V. I., Mankovskyi, B. M., Tatarchuk, T. F., Lahoda, D. O., Todurov, I. M., & Lishchyshyna, O. M. (2021). Сучасний погляд на лікування ожиріння в дорослих: Огляд літератури. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (61), 45-50.
 69. Mathebula, S. D. (2018). Biochemical changes in diabetic retinopathy triggered by hyperglycaemia: A review. *African Vision and Eye Health*, 77(1), 1-7.
 70. Scavini M, Secchi A. Diabetes in pregnancy. *Acta Diabetol*. 2019;56(7):719-721.
 71. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ; Diabetic Pregnancy Study Group. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia*. 2018;61(5):1012-1021.
 72. Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):143-155.
 73. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, Del Prato S, Bertolotto A. Early vs. standard screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women - An attempt to determine relative advantages and disadvantages. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(6):598-603.
 74. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018. Jan;41(Suppl 1):S137-S143.

75. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy:Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S165-S172.
76. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes:Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27
77. Sugrue R, Zera C. Pregestational Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(2):315-331
78. Тітова, Ю. О., & Кравчун, Н. О. (2019). Опитувальник щодо виявлення ранніх ознак остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(1 (148)), 181-184.
79. Sanches, CP, Vianna, AGD, & Barreto, FDC (2017). Вплив діабету 2 типу на метаболізм кісток. *Діабетологія та метаболічний синдром*, 9 (1), 1-7
80. Pankiv V, Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis* [Internet]. 2018[cited 2019 Aug 30];25(4):377-81. Available from: <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530/449> doi: <https://doi.org/10.2478/rjdnmd-2018-0045>.
81. Хухліна, О. С., Ляхович, О. Д., Коваленко, С. В., Дудка, І. В., Дудка, Т. В., Мандрик, О. Є. (2019). Показники пошкодження та функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням та остеоартрозом на фоні застосування метадоксину та гуарової смоли/ *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. - Т.18, №3(69) С.83-89.
82. <https://www.osteoporosis.foundation/>
83. Wang, L., Zhang, D., & Xu, J. (2020). Association between the Geriatric Nutritional Risk Index, bone mineral density and osteoporosis in type 2 diabetes patients. *Journal of Diabetes Investigation*, 11(4), 956-963.

84. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007 Apr;18(4):427-44.
85. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi S, et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 455–468.
86. Schacter GI, Leslie WD. DXA-based measurements in diabetes: can they predict fracture risk? *Calcif Tissue Int* 2017; 100: 150–164.
87. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA 2005 Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 16: 1713–1720.
88. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 2007 Sep;22(9):1317-28.
89. Abdulameer, S. A., Sahib, M. N., Syed Sulaiman, S. A., & Hassali, M. A. (2019). A comprehensive view of knowledge and osteoporosis status among type 2 diabetes mellitus in Malaysia: A cross sectional study. *Pharmacy Practice (Granada)*, 17(4).
90. Tamura, H., Miyamoto, T., Tamaki, A., Nawa, G., & Konya, H. (2019). Osteoporosis complication is a risk factor for frailty in females with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physical Therapy Science*, 31(8), 621-624.
91. Kanis, J.A., et al., European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2019. 30: p 3-44.
92. Johnell, O., et al., Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*, 2005. 20(7): p. 1185-94.
93. Genant, H.K., et al., Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res*, 1996. 11(6): p. 707-30.
94. *Pocket Reference to Osteoporosis*, S. Ferrari, Roux, C., Editor 2019, Springer International Publishing. p. 7.
95. Kanis, J.A., et al., A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, 2008. 42(3): p. 467-75.

96. Siris, E.S., et al., What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? *Osteoporos Int*, 2012. 23(8): p. 2093-7.
97. <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>.
98. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev*. 2022 Mar 9;43(2):240-313.
99. Nicola Napoli, Rocky Strollo, Giuseppe Defeudis, Gaetano Leto, Chiara Moretti, Simona Zampetti, Luca D'Onofrio, Giuseppe Campagna, Andrea Palermo, Valentina Greto, Silvia Manfrini, Mohammed I Hawa, R David Leslie, Paolo Pozzilli, Raffaella Buzzetti, NIRAD (NIRAD 10) and Action LADA Study Groups, Serum Sclerostin and Bone Turnover in Latent Autoimmune Diabetes in Adults, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 103, Issue 5, May 2018, Pages 1921–1928.
100. Yamamoto, M., Yamauchi, M., & Sugimoto, T. (2013). Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(10), 4030-4037.
101. Gennari, L., Merlotti, D., Valenti, R., Ceccarelli, E., Ruvio, M., Pietrini, M. G., ... & Nuti, R. (2012). Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 97(5), 1737-1744.
102. Gaudio, A., Privitera, F., Battaglia, K., Torrisi, V., Sidoti, M. H., Pulvirenti, I., ... & Fiore, C. E. (2012). Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 97(10), 3744-3750.
103. García-Martín, A., Rozas-Moreno, P., Reyes-García, R., Morales-Santana, S., García-Fontana, B., García-Salcedo, J. A., & Muñoz-Torres, M. (2012). Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 97(1), 234-241.
104. Kurra S, Fink DA, Siris ES. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43(1): 233-243.

105. Losada E, Soldevila B, Ali MS, et al. *Osteoporos Int* 2018; 29(9): 2079-2086. <http://doi.org/10.1007/s00198-018-4581y>.
106. Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. *J Bone Miner Res* 2015; 30(7): 1338-1346. <http://doi.org/10.1002/jbmr.2462>.
107. Dacquin R, Davey RA, Laplace C, et al. *J Cell Biol* 2004;164(4): 509-514. <http://doi.org/10.1083/jcb.200312135>.
108. Picke AK, Campbell G, Napoli N, et al. *Endocr Connect* 2019; 8 (3): R 55-R70. <http://doi.org/10.1530/EC-18-0456>.
109. Holdsworth G, Staley JR, Hall P, van Koeuverden I, Vangjeli C, Okoye R, Boyce RW, Turk JR, Armstrong M, Wolfreys A, Pasterkamp G. Sclerostin downregulation globally by naturally occurring genetic variants, or locally in atherosclerotic plaques, does not associate with cardiovascular events in humans. *J Bone Miner Res*. 2021;36(7):1326–39.
110. Vestergaard Kvist, A., Faruque, J., Vallejo-Yagüe, E., Weiler, S., Winter, E. M., & Burden, A. M. (2021). Cardiovascular safety profile of romosozumab: a pharmacovigilance analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Journal of Clinical Medicine*, 10(8), 1660.
111. Jiang, H., Li, D., Han, Y., Li, N., Tao, X., Liu, J., ... & Zhang, B. T. (2023). The Role of Sclerostin in Lipid and Glucose Metabolism Disorders. *Biochemical Pharmacology*, (215), 115694.
112. Merlotti, D., Gennari, L., Dotta, F., Lauro, D., & Nuti, R. (2010). Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(9), 683-690.
113. Wędrychowicz, A., Stec, M., Sztefko, K., & Starzyk, J. B. (2014). Associations between bone, fat tissue and metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 491-495.
114. Baron, R., & Rawadi, G. (2007). Targeting the Wnt/ β -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology*, 148(6), 2635-2643.

115. Krishnan, V., Bryant, H. U., & MacDougald, O. A. (2006). Regulation of bone mass by Wnt signaling. *The Journal of clinical investigation*, 116(5), 1202-1209.
116. Staehling-Hampton, K., Proll, S., Paeper, B. W., Zhao, L., Charmley, P., Brown, A., ... & Brunkow, M. E. (2002). A 52-kb deletion in the SOST-MEOX1 intergenic region on 17q12-q21 is associated with van Buchem disease in the Dutch population. *American journal of medical genetics*, 110(2), 144-152.
117. Balemans, W., Patel, N., Ebeling, M., Van Hul, E., Wuyts, W., Lanza, C., ... & Van Hul, W. (2002). Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *Journal of medical genetics*, 39(2), 91-97.
118. Riddle, R. C. (2022). Endocrine functions of sclerostin. *Current opinion in endocrine and metabolic research*, Volume 28,100433.
119. Padhi, D., Jang, G., Stouch, B., Fang, L., & Posvar, E. (2011). Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *Journal of bone and mineral research*, 26(1), 19-26.
120. Bundy K, Boone J, Simpson CL. Wnt signaling in vascular calcification. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:708470.
121. Gregson CL, Poole KE, McCloskey EV, Duncan EL, Rittweger J, Fraser WD, Smith GD, Tobias JH. Elevated circulating Sclerostin concentrations in individuals with high bone mass, with and without LRP5 mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2897–907.
122. Zheng J, Maerz W, Gergei I, Kleber M, Drechsler C, Wanner C, Brandenburg V, Reppe S, Gautvik KM, Medina-Gomez C, Shevroja E, Gilly A, Park YC, Dedoussis G, Zeggini E, Lorentzon M, Henning P, Lerner UH, Nilsson KH, et al. Mendelian randomization analysis reveals a causal influence of circulating sclerostin levels on bone mineral density and fractures. *J Bone Miner Res*. 2019;34:1824–36.

123. Bovijn J, Krebs K, Chen CY, Boxall R, Censin JC, Ferreira T, Pulit SL, Glastonbury CA, Laber S, Millwood IY, Lin K, Li L, Chen Z, Milani L, Smith GD, Walters RG, Magi R, Neale BM, Lindgren CM, Holmes MV. Evaluating the cardiovascular safety of sclerostin inhibition using evidence from meta-analysis of clinical trials and human genetics. *Sci Transl Med.* 2020;12(549):6570.
124. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Bastin S, Gamble GD. Effects of zoledronate on cancer, cardiac events, and mortality in osteopenic older women. *J Bone Miner Res.* 2020;35:20–7.
125. Zheng, J., Wheeler, E., Pietzner, M., Andlauer, T. F., Yau, M. S., Hartley, A. E., ... & Tobias, J. H. (2023). Lowering of circulating sclerostin may increase risk of atherosclerosis and its risk factors: evidence from a genome-wide association meta-analysis followed by Mendelian randomization. *Arthritis & Rheumatology*, 75(10), 1781-1792..
126. Kawaguchi H. Serious Adverse events with romosozumab use in japanese patients: need for clear formulation of contraindications worldwide. *J Bone Miner Res.* 2020;35:994–5.
127. Kanazawa I. Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism. *World J Diabetes.* 2015;6:1345–54.
128. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007;130:456–69.
129. Wei J, Hanna T, Suda N, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin promotes beta-cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a. *Diabetes.* 2014;63:1021–31.
130. Zheng J, Maerz W, Gergei I, Kleber M, Drechsler C, Wanner C, Brandenburg V, Reppe S, Gautvik KM, Medina-Gomez C, Shevroja E, Gilly A, Park YC, Dedoussis G, Zeggini E, Lorentzon M, Henning P, Lerner UH, Nilsson KH, et al. Mendelian randomization analysis reveals a causal influence of circulating

- sclerostin levels on bone mineral density and fractures. *J Bone Miner Res.* 2019;34:1824–36.
131. Tobias, J. H. (2023). Sclerostin and Cardiovascular Disease. *Current Osteoporosis Reports*, 21(5), 519-526.
 132. Wędrychowicz, A., Sztefko, K., & Starzyk, J. B. (2019). Sclerostin and its significance for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1D). *Bone*, 120, 387-392.
 133. Ramli, F. F., & Chin, K. Y. (2020). A review of the potential application of osteocyte-related biomarkers, fibroblast growth factor-23, sclerostin, and dickkopf-1 in predicting osteoporosis and fractures. *Diagnostics*, 10(3), 145.
 134. Ahn, S.H.; Park, S.Y.; Yoo, J.-I.; Chung, Y.-J.; Jeon, Y.K.; Yoon, B.-H.; Kim, H.Y.; Lee, S.H.; Lee, J.; Hong, S. Use of bone turnover markers in clinical practice for the management of osteoporosis in korea: From the survey on the prescription pattern of bone turnover markers. *J. Bone Metab.* 2019, 26, 271–277.
 135. Mohamed, Y.; Datel, O.; Fadoua, H.; Smeh, B.; Mahbouba, J.; Saoussen, Z.; Bejia, I.; Mongi, T.; Mohamed, F.; Naceur, B. The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk. *Tunis Med.* 2014, 92, 304–310.
 136. Crandall, C.J.; Vasan, S.; LaCroix, A.; LeBoff, M.S.; Cauley, J.A.; Robbins, J.A.; Jackson, R.D.; Bauer, D.C. Bone turnover markers are not associated with hip fracture risk: A case-control study in the women’s health initiative. *J. Bone Miner. Res.* 2018, 33, 1199–1208.
 137. Dallas, S.; Prideaux, M.; Bonewald, L. The osteocyte: An endocrine cel... and more. *Endocr. Rev.* 2013, 34, 658–690.
 138. Xiong, J.; Onal, M.; Jilka, R.L.; Weinstein, R.S.; Manolagas, S.C.; O’Brien, C.A. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat. Med.* 2011, 17, 1235–1241.
 139. Bonewald, L.F.; Wacker, M.J. Fgf23 production by osteocytes. *Pediatr. Nephrol.* 2013, 28, 563–568.

140. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008; 42:467–475.
141. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994; 9:1137–1141
142. Jain RK, Vokes T. Dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom*. 2017; 20:291–303.
143. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*. 2009; 63:19–26.
144. Park SY, Ahn SH, Yoo JI, et al. Clinical application of bone turnover markers in osteoporosis in Korea. *J Bone Metab*. 2019; 26:19–24.
145. Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, et al. Executive summary of the Japan osteoporosis society guide for the use of bone turnover markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2018 Edition). *Clin Chim Acta*. 2019; 498:101–107.
146. Ahn, S. H., Park, S. Y., Yoo, J. I., Chung, Y. J., Jeon, Y. K., Yoon, B. H., ... & Hong, S. (2019). Use of bone turnover markers in clinical practice for the management of osteoporosis in Korea: from the survey on the prescription pattern of bone turnover markers. *Journal of Bone Metabolism*, 26(4), 271-277.
147. Myndziv, K. V., & Yarema, N. I. (2022). Clinical, laboratory changes and fibroblast growth factor in patients with myocarditis. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 26(4), 567-572.
148. Rowe, P.S. The chicken or the egg: PheX, fgf23 and siblings unscrambled. *Cell. Biochem. Funct*. 2012, 30, 355–375.
149. Shimada, T.; Hasegawa, H.; Yamazaki, Y.; Muto, T.; Hino, R.; Takeuchi, Y.; Fujita, T.; Nakahara, K.; Fukumoto, S.; Yamashita, T. Fgf-23 is a potent regulator of vitamin d metabolism and phosphate homeostasis. *J. Bone Miner. Res*. 2004, 19, 429–435.

150. Huang, X.; Jiang, Y.; Xia, W. Fgf23 and phosphate wasting disorders. *Bone Res.* 2013, 1, 120–132.
151. Coulson, J.; Bagley, L.; Barnouin, Y.; Bradburn, S.; Butler-Browne, G.; Gapeyeva, H.; Hogrel, J.-Y.; Maden-Wilkinson, T.; Maier, A.B.; Meskers, C. Circulating levels of dickkopf-1, osteoprotegerin and sclerostin are higher in old compared with young men and women and positively associated with whole-body bone mineral density in older adults. *Osteoporos. Int.* 2017, 28, 2683–2689.
152. Isakova, T.; Cai, X.; Lee, J.; Katz, R.; Cauley, J.A.; Fried, L.F.; Hoofnagle, A.N.; Satterfield, S.; Harris, T.B.; Shlipak, M.G. Associations of fgf23 with change in bone mineral density and fracture risk in older individuals. *J. Bone Miner. Res.* 2016, 31, 742–748.
153. Marsell, R.; Mirza, M.; Mallmin, H.; Karlsson, M.; Mellström, D.; Orwoll, E.; Ohlsson, C.; Jonsson, K.B.; Ljunggren, Ö.; Larsson, T. Relation between fibroblast growth factor-23, body weight and bone mineral density in elderly men. *Osteoporos. Int.* 2009, 20, 1167–1173.
154. Imel, E.A.; Liu, Z.; McQueen, A.K.; Acton, D.; Acton, A.; Padgett, L.R.; Peacock, M.; Econs, M.J. Serum fibroblast growth factor 23, serum iron and bone mineral density in premenopausal women. *Bone* 2016, 86, 98–105.
155. Han, W.; Bai, X.-J.; Han, L.-L.; Sun, X.-F.; Chen, X.-M. The relationship between serum fibroblast growth factor 23, klotho, and lumbar spine bone mineral density in northern chinese postmenopausal women. *Menopause* 2019, 26, 546–553.
156. Celik, E.; Guzel, S.; Abali, R.; Guzelant, A.; Celik, E.G.; Kuçukyalcin, V. The relationship between fibroblast growth factor 23 and osteoporosis in postmenopausal women. *Minerva Med.* 2013, 104, 497–504.
157. Choksi, P., Jepsen, K. J., & Clines, G. A. (2018). The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. *Clinical diabetes and endocrinology*, 4, 1-13.

158. Rupp, T.; Butscheidt, S.; Vettorazzi, E.; Oheim, R.; Barvencik, F.; Amling, M.; Rolvien, T. High fgf 23 levels are associated with impaired trabecular bone microarchitecture in patients with osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2019, 30, 1655–1662.
159. Mirza, M.A.; Karlsson, M.K.; Mellström, D.; Orwoll, E.; Ohlsson, C.; Ljunggren, Ö.; Larsson, T.E. Serum fibroblast growth factor-23 (fgf-23) and fracture risk in elderly men. *J. Bone Miner. Res.* 2011, 26, 857–864.
160. Kanda, E.; Yoshida, M.; Sasaki, S. Applicability of fibroblast growth factor 23 for evaluation of risk of vertebral fracture and chronic kidney disease-mineral bone disease in elderly chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2012, 13, 122.
161. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group; Lane, N.E.; Parimi, N.; Corr, M.; Yao, W.; Cauley, J.A.; Nielson, C.M.; Ix, J.H.; Kado, D.; Orwoll, E. Association of serum fibroblast growth factor 23 (fgf23) and incident fractures in older men: The osteoporotic fractures in men (mros) study. *J. Bone Miner. Res.* 2013, 28, 2325–2332.
162. Jovanovich, A.; Bùžková, P.; Chonchol, M.; Robbins, J.; Fink, H.A.; De Boer, I.H.; Kestenbaum, B.; Katz, R.; Carbone, L.; Lee, J. Fibroblast growth factor 23, bone mineral density, and risk of hip fracture among older adults: The cardiovascular health study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, 3323–3331.
163. Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2015 May-Jun;4(3):215-66. doi:10.1002/wdev.176.
164. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry [web source]. - 2007. - Access mode: <http://www.iscd.org>.
165. Evans J. Straight forward statistics for the behavioral sciences. CA:Brooks/Cole Pub. Co - Pacific Grove; 1996.
166. Патогенетичне значення фактора зростання фібробластів-23 у прогнозуванні ускладнень цукрового діабету 2 типу, що перебігає в поєднанні з ожирінням / А. С. Марченко, Л. М. Пасієшвілі // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2024. - № 1(144). – С. 185-191.

167. Blümel, J. E., Arteaga, E., Aedo, S., Arriola-Montenegro, J., López, M., Martino, M., ... & Chedraui, P. (2020). Metformin use is associated with a lower risk of osteoporosis in adult women independent of type 2 diabetes mellitus and obesity. REDLINC IX study. *Gynecological Endocrinology*, 36(5), 421-425.
168. Azzam, S. K., Osman, W. M., Lee, S., Khalaf, K., Khandoker, A. H., Almahmeed, W., ... & Al Safar, H. S. (2019). Genetic associations with diabetic retinopathy and coronary artery disease in Emirati patients with type-2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 283.
169. Zhang, Y., & Kolonin, M. G. (2016). Cytokine signaling regulating adipose stromal cell trafficking. *Adipocyte*, 5(4), 369-374.
170. Mori, T., Crandall, C. J., & Ganz, D. A. (2017). Cost-effectiveness of denosumab versus oral alendronate for elderly osteoporotic women in Japan. *Osteoporosis International*, 28, 1733-1744.
171. Xu, T. T., Huang, X. Y., & Jiang, Y. W. (2023). Efficacy of two opportunistic methods for screening osteoporosis in lumbar spine surgery patients. *European Spine Journal*, 32(11), 3912-3918.
172. Lambrinoudaki, I., Paschou, S. A., Armeni, E., & Goulis, D. G. (2022). The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(10), 608-622.
173. Ardawi, M. S. M., Badawoud, M. H., Hassan, S. M., Ardawi, A. M. S., Rouzi, A. A., Qari, M. H., & Mousa, S. A. (2021). Lycopene nanoparticles promotes osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 25(22). 6894-6907.
174. Adriana F, Soimita S, Parvu A, Copaescu C, Galea R, Buzoianu A, et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 levels in morbidly obese patients are correlated with insulin resistance, oxidative stress and chronic inflammation. *Clujul Med*. 2014;87(1):19–26.

175. John, H., Hierer, J., Haas, O., & Forssmann, W. G. (2007). Quantification of angiotensin-converting-enzyme-mediated degradation of human chemerin 145–154 in plasma by matrix-assisted laser desorption/ionization–time-of-flight mass spectrometry. *Analytical biochemistry*, *362*(1), 117-125.
176. Rourke, J. L., Dranse, H. J., & Sinal, C. J. (2013). Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obesity Reviews*, *14*(3), 245-262.
177. Sell, H., Laurencikiene, J., Taube, A., Eckardt, K., Cramer, A., Horrigs, A., ... & Eckel, J. (2009). Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes*, *58*(12), 2731-2740.
178. Синяченко, О. В., Єрмолаєва, М. В., Морозюк, Д. М., & Верзілов, С. М. (2020). Клініко-патогенетична значущість коморбідного остеодефіциту при цукровому діабеті в жінок у період менопаузи. *International Journal of Endocrinology/Miznarodnij Endokrinologicnij Zurnal*, *16*(2).
179. Föger-Samwald, U., Dovjak, P., Azizi-Semrad, U., Kerschman-Schindl, K., & Pietschmann, P. (2020). Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI journal*, *19*, 1017–1037.
180. Yang, T. L., Shen, H., Liu, A., Dong, S. S., Zhang, L., Deng, F. Y., ... & Deng, H. W. (2020). A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(2), 91-103.
181. Schacter, G. I., & Leslie, W. D. (2021). Diabetes and osteoporosis: part I, epidemiology and pathophysiology. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, *50*(2), 275-285.
182. Lee, J. H., Kim, J. H., Hong, A. R., Kim, S. W., & Shin, C. S. (2020). Optimal body mass index for minimizing the risk for osteoporosis and type 2 diabetes. *The Korean journal of internal medicine*, *35*(6), 1432-1448.
183. Bob, F.; Schiller, A.; Timar, R.; Lighezan, D.; Schiller, O.; Timar, B.; Bujor, C.G.; Munteanu, M.; Gadalean, F.; Mihaescu, A.; et al. Rapid decline of

- kidney function in diabetic kidney disease is associated with high soluble klotho levels. *Nefrologia* 2019, 39, 250–257.
184. Hofbauer, L. C., Busse, B., Eastell, R., Ferrari, S., Frost, M., Müller, R., ... & Rauner, M. (2022). Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(3), 207-220.
 185. Zhang, Y., Zhao, C., Zhang, H., Chen, M., Meng, Y., Pan, Y., ... & Zhao, M. (2023). Association between serum soluble α -klotho and bone mineral density (BMD) in middle-aged and older adults in the United States: a population-based cross-sectional study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1-11.
 186. Ebeling, P. R., Nguyen, H. H., Aleksova, J., Vincent, A. J., Wong, P., & Milat, F. (2022). Secondary osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 43(2), 240-313.
 187. Han, L., Zhang, Y., Wan, S., Wei, Q., Shang, W., Huang, G., ... & Min, W. (2021). Loss of chemerin triggers bone remodeling in vivo and in vitro. *Molecular Metabolism*, 53, 101322.
 188. Kale, A.; Sankrityayan, H.; Anders, H.J.; Gaikwad, A.B. Epigenetic and non-epigenetic regulation of Klotho in kidney disease. *Life Sci.* 2021, 264, 118644
 189. Helfer G, Wu QF. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J Endocrinol.* 2018;238(2):R79–R94.
 190. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem.* 2007;282(38):28175–28188
 191. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jovett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2007;148:4687–4694.
 192. Buechler C, Feder S, Haberl EM, Aslanidis C. Chemerin Isoforms and Activity in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1128
 193. Yue, G., An, Q., Xu, X., Jin, Z., Ding, J., Hu, Y., ... & Xie, R. (2023). The role of Chemerin in human diseases. *Cytokine*, 162, 156089

194. Macvanin M.T., Rizzo M., Radovanovic J., et al. Role of chemerin in cardiovascular diseases // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 11. P. 2970
195. Zhu, L., Huang, J., Wang, Y., Yang, Z., & Chen, X. (2021). Chemerin causes lipid metabolic imbalance and induces passive lipid accumulation in human hepatoma cell line via the receptor GPR1. *Life Sciences*, 278, 119530
196. Lavis, P., Morra, S., Orte Cano, C., Albayrak, N., Corbière, V., Olislagers, V., ... & Bondue, B. (2022). Chemerin plasma levels are increased in COVID-19 patients and are an independent risk factor of mortality. *Frontiers in immunology*, 13, 941663.
197. Xie C., Chen Q. Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis? // *Curr Rheumatol Rep*. 2019. Vol. 21, N 12. P. 71. doi: 10.1007/s11926-019-0868-z.
198. Macvanin M.T., Rizzo M., Radovanovic J., et al. Role of chemerin in cardiovascular diseases // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 11. P. 2970.
199. Macvanin, M. T., Rizzo, M., Radovanovic, J., Sonmez, A., Paneni, F., & Isenovic, E. R. (2022). Role of chemerin in cardiovascular diseases. *Biomedicines*, 10(11), 2970.
200. Ferland D.J., Mullick A.E., Watts S.W. Chemerin as a driver of hypertension: a consideration // *Am J Hypertens*. 2020. Vol. 33, N 11. P. 975–986
201. Zdanowicz K., Bobrus-Chociej A., Lebensztejn D.M. Chemerin as potential biomarker in pediatric diseases: a PRISMAcompliant study201 // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 3. P. 591.
202. Zhao L., Leung L.L., Morser J. Chemerin forms: their generation and activity // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 8. P. 2018
203. Darios E.S., Winner B.M., Charvat T., et al. The adipokine chemerin amplifies electrical field-stimulated contraction in the isolated rat superior mesenteric artery // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016. Vol. 311, N 2. P. H498–H507
204. Hu, S., Shao, Z., Zhang, C., Chen, L., Al Mamun, A., Zhao, N., ... & Chen, J. (2020). Chemerin facilitates intervertebral disc degeneration via TLR4 and CMKLR1 and activation of NF- κ B signaling pathway. *Aging (Albany NY)*, 12(12), 11732–11753

205. Xie, Y., Huang, Y., Ling, X., Qin, H., Wang, M., & Luo, B. (2020). Chemerin/CMKLR1 axis promotes inflammation and pyroptosis by activating NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy rat. *Frontiers in Physiology*, 11, 381
206. Sochal, M., Fichna, J., Gabryelska, A., Talar-Wojnarowska, R., Białasiewicz, P., & Małacka-Wojcieszko, E. (2021). Serum levels of chemerin in patients with inflammatory bowel disease as an indicator of anti-tnf treatment efficacy. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19), 4615.
207. Balaban, Y. A., Yilmaz, N., Kalayci, M., Unal, M., & Turhan, T. (2019). Irisin and chemerin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 15(4), 442.
208. Kukla, M., Menżyk, T., Dembiński, M., Winiarski, M., Garlicki, A., Bociąga-Jasik, M., ... & Rogula, T. (2021). Anti-inflammatory adipokines: Chemerin, vaspin, omentin concentrations and SARS-CoV-2 outcomes. *Scientific Reports*, 11(1), 21514
209. Conde J, Scotece M, Gómez R, López V, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A Complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Bio Factors*. 2011; 37:413–420
210. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11:85–97.
211. Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2012). Powers AC. Diabetes mellitus. *Longo DL, Harrison's Principles of internal medicine. 18th ed. New York*, 2968-3003.
212. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013;34:1–11.
213. Han J, Kim SH, Suh YJ, Lim HA, Shin H, Cho SG, Kim CW, Lee SY, Lee DH, Hong S, Kim YS, Nam MS. Serum Chemerin Levels are Associated with Abdominal Visceral Fat in Type 2 Diabetes. *J Korean Med Sci*. 2016;31:924–931

214. Cheon DY, Kang JG, Lee SJ, Ihm SH, Lee EJ, Choi MG, Yoo HJ, Kim CS. Serum Chemerin Levels are Associated with Visceral Adiposity, Independent of Waist Circumference, in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Subjects. *Yonsei Med J.* 2017;58(2):319–325
215. Luangsay S, Wittamer V, Bondue B, De Henau O, Rouger L, Brait M, Franssen JD, de Nadai P, Huaux F, Parmentier M. Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. *J Immunol.* 2009;183:6489–6499
216. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the cross roads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21:660–667.
217. Rowicka, G., Dyląg, H., Chełchowska, M., Weker, H., & Ambroszkiewicz, J. (2020). Serum calprotectin and chemerin concentrations as markers of low-grade inflammation in prepubertal children with obesity. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7575.)
218. Léniz, A., González, M., Besné, I., Carr-Ugarte, H., Gómez-García, I., & Portillo, M. P. (2022). Role of chemerin in the control of glucose homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 541, 111504.
219. Zhou, Z., Chen, H., Ju, H., & Sun, M. (2018). Circulating chemerin levels and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Lipids in health and disease*, 17(1), 1-11.
220. Aviram, A., Shtaif, B., Gat-Yablonski, G., & Yogev, Y. (2020). The association between adipocytokines and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(2), 177-183.
221. Rowicka, G., Dyląg, H., Chełchowska, M., Weker, H., & Ambroszkiewicz, J. (2020). Serum calprotectin and chemerin concentrations as markers of low-grade inflammation in prepubertal children with obesity. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7575.

222. Ferland, D. J., Mullick, A. E., & Watts, S. W. (2020). Chemerin as a driver of hypertension: a consideration. *American journal of hypertension*, 33(11), 975-986.
223. Fatima, S. S., Butt, Z., Bader, N., Pathan, A. Z., Hussain, S., & Iqbal, N. T. (2015). Role of multifunctional Chemerin in obesity and preclinical diabetes. *Obesity research & clinical practice*, 9(5), 507-512.
224. Li, J., Zhang, T., Huang, C., Xu, M., Xie, W., Pei, Q., ... & Li, X. (2021). Chemerin located in bone marrow promotes osteogenic differentiation and bone formation via Akt/Gsk3 β / β -catenin axis in mice. *Journal of Cellular Physiology*, 236(8), 6042-6054
225. Han, L., Zhang, Y., Wan, S., Wei, Q., Shang, W., Huang, G., ... & Min, W. (2021). Loss of chemerin triggers bone remodeling in vivo and in vitro. *Molecular Metabolism*, 53, 101322
226. Jiang, X. Y., Wang, Q., Zhang, Y., Chen, Y., & Wu, L. F. (2022). Association of high serum chemerin with bone mineral density loss and osteoporotic fracture in elderly Chinese women. *International Journal of Women's Health*, 107-118
227. Shi L, Mao CM, Wang SF, et al. Association of chemerin levels and bone mineral density in Chinese obese postmenopausal women. *Medicine*. 2016;95(35):e4583
228. Menzel J, Biemann R, Aleksandrova K, et al. The cross-sectional association between chemerin and bone health in peri/pre and postmenopausal women: results from the epic-potsdam study. *Menopause*. 2017;25(5):574–578.
229. Banas M, Zegar A, Kwitniewski M, et al. The expression and regulation of chemerin in the epidermis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117830.
230. Terzoudis S, Malliaraki N, Damilakis J, et al. Chemerin, visfatin, and vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(7):814–819
231. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab*. 2006;4(5):341–348

232. He J, Li JC, Xie H, et al. Serum chemerin levels in relation to osteoporosis and bone mineral density: a case-control study. *Dis Markers*. 2015;2015:786708
233. Kadric L, Zylla S, Nauck M, et al. Associations between plasma chemerin concentrations and bone quality in adults from the general population. *Endocrinology*. 2018;159(6):2378–2385.
234. Jiang, X. Y., Wang, Q., Zhang, Y., Chen, Y., & Wu, L. F. (2022). Association of high serum chemerin with bone mineral density loss and osteoporotic fracture in elderly Chinese women. *International Journal of Women's Health*, 107-118
235. Hammad, M. J., Hassan, Z. L., & Hussein, S. Z. (2022). Evaluation of some adipokines levels in pre and postmenopausal osteoporosis women. *HIV Nursing*, 22(2), 2345-2348
236. Kanis JA, Mc Closkey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008;42(3):467–475
237. Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):222–234.
238. Ducy P. *Cbfa1*: a molecular switch in osteoblast biology. *Dev Dyn*. 2000;219(4):461–471.
239. 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.
240. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеопорозом [Інтернет]. 2006. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3278>.
241. Gennari, L., & Bilezikian, J. P. (2018). New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(3), 253-264.
242. Clarke, S., Wakeley, C., Duddy, J., Sharif, M., Watt, I., Ellingham, K., ... & Kirwan, J. R. (2004). Dual-energy X-ray absorptiometry applied to the

- assessment of tibial subchondral bone mineral density in osteoarthritis of the knee. *Skeletal radiology*, 33, 588-595.
243. Shuhart, C. R., Yeap, S. S., Anderson, P. A., Jankowski, L. G., Lewiecki, E. M., Morse, L. R., ... & Shepherd, J. A. (2019). Executive summary of the 2019 ISCD position development conference on monitoring treatment, DXA cross-calibration and least significant change, spinal cord injury, peri-prosthetic and orthopedic bone health, transgender medicine, and pediatrics. *Journal of Clinical Densitometry*, 22(4), 453-471.
244. Rabiei, M., Kashanian, S., Samavati, S. S., Derakhshankhah, H., Jamasb, S., & McInnes, S. J. (2021). Nanotechnology application in drug delivery to osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA), and osteoporosis (OSP). *Journal of drug delivery science and technology*, 61, 102011.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Роль ожиріння та особливостей топографії жирової тканини в перебігу цукрового діабету 2-го типу / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, А. В. Загребельська, Н. В. Малик, О. В. Карая // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2021. - № 4 (48). – С. 147-150.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

2. Склеростин-залежні механізми формування остеопорозу у хворих цукровим діабетом 2 типу та ожирінням / А. С. Марченко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2023. - № 4. – С. 87-93.

3. Патогенетичне значення фактора зростання фібробластів-23 у прогнозуванні ускладнень цукрового діабету 2 типу, що перебігає в поєднанні з ожирінням / А. С. Марченко, Л. М. Пасієшвілі // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2024. - № 1(144). – С. 185-191.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

4. Вміст хемерину та особливості жирового розподілу у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння / А. С. Марченко // Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. – 2023. - № 4(13). – С. 36-41.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Марченко А. С. Ризик розвитку переломів при поєднаному перебігу остеопорозу та цукрового діабету 2 типу у жінок в менопаузальному періоді / А. С. Марченко // Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні : науково-практична конференція з міжнародною участю, Харків, 22 травня 2020 року / ХНМУ. – Харків, 2020. – С. 63–65.

6. Марченко А.С. Роль ожиріння в реалізації адипокіну хемерину у хворих на цукровий діабет 2 типу / А.С. Марченко, Л.М. Пасієшвілі // XI International scientific and practical conference «Results of modern scientific research and development», Madrid, 16–18 January, 2022. /sci-conf.com.ua – Madrid 2022. – С. 101–102.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

7. Пасієшвілі Л.М. Фактор зростання фібробластів 23 в реалізації остеопенічних станів при поєднанні ЦД 2 типу та ожиріння / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, А. В. Загребельська, О. В. Карая, В. Є. Шапкін, А. С. Літвинова // 4th International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”, Berlin, 11-13 December, 2023. / sci-conf.com.ua - Berlin. – Р. 126-128.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

8. Пасієшвілі Л.М. Вплив жирової компоненти на вміст та роль хемерину у хворих на цукровий діабет 2 типу / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, А. В. Загребельська, О. В. Карая, В. Є. Шапкін // 4th International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”, Berlin, 11-13 December, 2023. / sci-conf.com.ua - Berlin. – Р. 129-130.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

9. Пасієшвілі Л.М. Прогнозування перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих з ожирінням шляхом визначення вмісту адипокіну хемерину / Л. М. Пасієшвілі, А. С. Марченко, О. В. Карая, А. В. Загребельська, В. Є. Шапкін, А. М. Літвинова // Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять треті Данилевські читання), Харків, 21-22 березня 2024. / ДУ «Інститут проблем ендокринної патології іс. В. Я. Данилевського НАМН України – Харків. – С. 76-77.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. The role of chemerin in the development of metabolic disorders and inflammatory reaction in patients with type 2 diabetes and obesity / L. M. Pasiyeshvili, A. S. Marchenko, A. K. Zhuravlyova, T. I. Viun //Deutscher Wissenschaftsherold German science herald. – 2021. - № 2. –P. 24-27.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.