

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ  
ім. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ  
НАУК УКРАЇНИ»**

**ТІТОВА ЮЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА**

**УДК: 616.71-007.234:616.36-003.826:616.379-008.64-08**

**ОСТЕОПОРОЗ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З  
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ:  
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ  
ЛІКУВАННЯ**

**14.01.14 – ендокринологія**

**Автореферат**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України»

**Науковий керівник** доктор медичних наук, професор **Кравчун Нонна Олександрівна**, Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», заступник директора з наукової роботи

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Гончарова Ольга Аркадіївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Турчина Світлана Ігорівна**, Державна установа «Інститут охорони дітей та підлітків НАМН України», завідувача відділенням ендокринології

Захист відбудеться «\_26\_» \_березня\_ 2020 р. о \_13\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.564.01 при Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

Автореферат розісланий «\_21\_» \_лютого\_\_ 2020 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Ж. А. Лещенко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На теперішній час цукровий діабет (ЦД) 2 типу є однією з найбільш розповсюджених ендокринопатій серед хронічних захворювань в світі та представляє собою глобальну медичну, соціальну та економічну проблему сучасності (Маньковський Б. М., 2014; IDF Diabetes Atlas 9<sup>th</sup>, 2019).

Не зважаючи на той факт, що первинні чинники, які викликають ЦД 2 типу до кінця не відомі, а інсулінорезистентність є ключовою ознакою порушень вуглеводного обміну (DeFronzo R. A., 2010; Караченцев Ю. І. та співавт., 2010), увагу багатьох вчених привертають питання з'ясування ролі виникнення різноманітних ускладнень ЦД та пошуку нових засобів їх корекції (Маньковський Б. М., 2011; Полторак В. В. та співавт., 2012).

З іншого боку, за даними світової статистики кількість хворих на остеопороз (ОПЗ) перевищує 210 млн., що також є важливою проблемою сучасності (Поворознюк В. В., 2014). В останні десятиліття ОПЗ набув характеру неінфекційної пандемії та визнаний однією з найбільш значущих загальносвітових проблем охорони здоров'я. ОПЗ, на думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед основних медичних проблем сучасності займає четверте місце після серцево-судинних, онкологічних захворювань і ЦД, що, в першу чергу, обумовлено його ускладненнями. Цілеспрямоване встановлення клінічних факторів ризику ОПЗ і, як наслідок, переломів має велике практичне значення та акцентує увагу науковців і лікарів на даній проблемі (Kanis J. A. et al., 2012; Боднар П. М. та співавт., 2013; Поворознюк В. В. та співавт., 2016).

Роль ЦД 2 типу як фактора ризику розвитку ОПЗ і переломів залишається дискусійною. Встановлено, що хворі на ЦД 2 типу мають вищі показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) в порівнянні з загальною популяцією. Є дані, що ризик переломів у пацієнтів із ЦД 2 типу виявився більшим, ніж у загальній популяції (Trajanoska K. et al., 2018). Однак, механізми, що лежать в основі даного феномена, продовжують вивчатися (Рожинська Л. Я., 2000; Burghardt A. J. et al., 2010; Комісаренко Ю. І., 2014). Розвитку ОПЗ сприяють підвищений рівень цукру в крові та дефіцит інсуліну, який бере безпосередню участь у процесах кісткоутворення (Schwartz A. V., 2007; Комісаренко, Ю. І., 2014; Кирилюк М. Л. та співавт., 2014; Соколова Л. К. та співавт., 2017). При дефіциті інсуліну страждає процес мінералізації та утворення кісткової тканини. Численні метаболічні порушення, притаманні ЦД, призводять до зміни процесів кісткового ремоделювання (Schwartz A. V., 2007; Гусова А. А. та співавт., 2010; Sauque-Reyna L. et al., 2011). Важливу роль відіграє і прямий вплив підвищеного вмісту глюкози – глюкозотоксичність: за рахунок високої концентрації кінцевих продуктів глікозилювання в кістковому колагені може посилюватися остеокластична резорбція кістки (Schwartz A. V., 2007; Шуба Н. М., 2008; Скрипникова І. А., 2009; Ларіна В. М. та співавт., 2012; Hamilton E. J. et al., 2012; Yang X. et al., 2015).

В умовах недостатності інсуліну страждає функція остеобластів, які мають інсулінові рецептори: знижується вироблення колагену і лужної фосфатази (ЛФ), необхідних для утворення кісткового матриксу та його мінералізації (Вербова Н. І., Косарева О. В., 2003; Hofbauer L. C. et al., 2007; Мануленко В. В. та співавт., 2009; Гусова А. А. та співавт., 2010).

Перебіг хронічних захворювань печінки супроводжується вагомими порушеннями мінерального обміну, системи кальцій-регулюючих гормонів, що створюють передумови дисбалансу процесів ремоделювання кісткової тканини та формування остеопенічного синдрому і ОПЗ (Стародуб Є. М. та співавт., 2001; Karan M. A. et al., 2001; Le Gars L. et al., 2002). Причиною остеомаліції при захворюванні печінки вважають недостатність вітаміну D через нестачу його субстрату. Дефіцит вітаміну D спричиняє мальабсорбцію кальцію і фосфору та розвиток остеомаліції (Bouillon R. et al., 2018; Гончарова О. А., 2019). Дисфункція печінки, її хронічні захворювання зумовлюють розлади метаболізму вітаміну D, асоціюються з метаболічними захворюваннями кісток і гіпокальціємією (Cranney A. et al., 2008; Турчіна С. І. та співавт., 2015; Kubesch A. et al., 2018).

Порушення функції печінки зумовлюють дефект печінкового гідроксилування вітаміну D і відповідно низький рівень гідроксивітаміну D й, як наслідок, демінералізацію скелета (Holick M. F., 2009; Petta C. S. et al., 2010; Arteh J. et al., 2010; Kitson M. T. et al., 2012). Наявність дефіциту активних метаболітів вітаміну D при хронічних захворюваннях печінки представлено в ряді робіт (Targher G. et al., 2007; Barchetta I. et al., 2011; Liangpunsakul S. et al., 2011; Ding C. et al., 2012; Anstee Q. M. et al., 2013; Gutierrez J. A. et al., 2014; Sattar N. et al., 2014; Chan H. L. et al., 2015; Hoan N. X. et al., 2016).

Спільність патогенетичних і етіологічних процесів дозволяє припустити, що поєднаний перебіг ЦД 2 типу з супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та ОПЗ не є випадковим і може посилювати розвиток патологічного процесу, призводячи до зриву адаптивних механізмів і обумовлює несприятливий перебіг коморбідної патології.

На теперішній час не вирішені деякі аспекти ранньої діагностики ОПЗ, не розроблені ефективні методи прогнозування його розвитку для своєчасного застосування лікувальних заходів, розробка яких сприятиме підвищенню тривалості життя і поліпшенню його якості у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП і тому є актуальними та перспективними.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» згідно з планом комплексних наукових робіт.

Вона є фрагментом науково-дослідницьких робіт: «Встановити особливості гормонально-метаболічних та імунологічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння з неалкогольною жировою хворобою печінки» (№ держреєстрації 0114U001205) та «Дослідити роль адипокінів в розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки» (№ держреєстрації 0116U007262).

**Мета і завдання дослідження.** Мета – удосконалити алгоритм ранньої діагностики та обґрунтувати комплексне лікування остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Для реалізації поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

1. Визначити клінічні, метаболічні, біохімічні показники у обстежених хворих в залежності від тривалості ЦД, супутньої НАЖХП та виразності остеопоротичних змін і провести їх порівняльний аналіз.

2. Дослідити стан фосфорно-кальцієвого обміну та рівня метаболіту вітаміну D – 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D) у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП. Встановити можливість взаємозв'язку між рівнем компенсації вуглеводного обміну, показниками функціонального стану печінки та циркуляторним рівнем 25(OH)D та мікроелементів (кальцій (Ca), кальцій іонізований (Ca<sup>++</sup>), магній (Mg)).

3. Встановити діагностичну значущість міжнародного хвилинного тесту оцінки ризику ОПЗ у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП.

4. Розробити спосіб оцінки ризику формування і прогресування ОПЗ у обстежених хворих та визначити найбільш інформативні прогностичні фактори.

5. Обґрунтувати алгоритм патогенетичного лікування ОПЗ у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП.

*Об'єкт дослідження* – остеопоротичні зміни у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП.

*Предмет дослідження* – показники метаболізму кісткової тканини; вітамін D<sub>3</sub> загальний; антропометричні дані; показники вуглеводного і ліпідного обмінів та функціонального стану печінки.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – для визначення стану пацієнтів: збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження із вимірюванням антропометричних показників; біохімічні – для оцінки ліпідного обміну за показниками загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), визначення коефіцієнту атерогенності (КА); визначення показників трансаміназ (аспартатамінотрансфераза (АсАТ), аланінамінотренсфераза (АлАТ)); оцінки вуглеводного обміну за визначенням концентрації глюкози плазми капілярної крові натще, рівня глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) визначення вмісту в сироватці крові Mg, Ca, Ca<sup>++</sup>, 25(OH)D; інструментальні – для оцінки МЩКТ – метод рентгенівської подвійної абсорбціометрії; статистичні – для визначення кількісних показників та їх відмінностей досліджуваних параметрів проведено оцінку вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за допомогою критерію Ст'юдента, для з'ясування взаємозв'язку досліджуваних параметрів проведено кореляційний аналіз, для оцінки ризику розвитку ОПЗ застосовано методи множинної та логістичної регресії, факторний і дискримінантний аналіз із подальшою оцінкою інформативності кожного з них.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В роботі наведено нове вирішення актуальної задачі сучасної клінічної ендокринології – встановлено особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини, вмісту вітаміну D та Mg у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП, на підставі чого науково обґрунтована та деталізована стратегія діагностики і лікування ОПЗ у цих хворих.

У хворих на ЦД 2 типу з супутньою патологією печінки виявлено дефіцит вітаміну D одночасно з нормальним рівнем Ca та зниженим показником Ca<sup>++</sup>, встановлена зворотня кореляційна залежність між рівнями вітаміну D та HbA<sub>1c</sub>.

Вперше доведено, що у хворих на ЦД 2 типу з супутньою НАЖХП зниження рівня вітаміну D в сироватці крові асоціюється зі зниженням рівня Mg.

На підставі денситометричного вимірювання поперекового відділу хребта (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) та проксимального відділу обох стегон у 38,7 % хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП виявлено остеопоротичні зміни; у 24 % хворих на ЦД 2 типу без супутньої НАЖХП виявлено ознаки остеопоротичних змін кісткової тканини.

У хворих на ЦД 2 типу з тривалістю хвороби більше 10 років виявлено значуще зниження Т-критерію поперекового відділу хребта та відділів шийки стегнової кістки у порівнянні з пацієнтами з тривалістю ЦД до 10 років.

Вперше за допомогою методів логістичної регресії і дискримінантного аналізу створено моделі, які дозволяють прогнозувати формування ОПЗ у хворих на ЦД 2 типу та характеризуються достатньою чутливістю, специфічністю і точністю.

Вперше обгрунтовано доцільність та ефективність комплексного призначення препаратів Mg, вітаміну D та Ca в добових дозах залежно від ступеню виявлених порушень та відхилень лабораторних показників хворим на ЦД 2 типу з ОПЗ для поліпшення стану кісткової тканини.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі порівняльного аналізу стану кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу в сполученні з НАЖХП та без неї доведено доцільність визначення вмісту вітаміну D, Mg та структурно функціонального стану кісткової тканини з метою своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

Пріоритетне значення має вперше розроблений опитувальник для хворих на ЦД 2 типу з супутньою НАЖХП та без неї «Тест-опитувальник для визначення ризику розвитку ОПЗ», який дозволяє оцінити ризик ОПЗ у цієї категорії хворих.

Доведено, що у хворих на ЦД 2 типу має місце середній ступінь ризику розвитку ОПЗ, а у пацієнтів із ЦД 2 типу і супутньою НАЖХП – ступінь ризику розвитку ОПЗ – високий. Застосування опитувальника дозволяє своєчасно визначити групу ризику щодо формування ОПЗ та попередити його прогресування.

Науково обгрунтовано та розроблено стратегію діагностики та лікування дефіциту вітаміну D у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП на підставі вивчення патогенетичних особливостей його розвитку.

Розроблено спосіб прогнозування ризику розвитку ОПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та НАЖХП на підставі визначення індексу маси тіла (ІМТ), КА, рівня циркулюючого загального вітаміну D<sub>3</sub> та рівня АлАТ із подальшим розрахунком дискримінантної моделі методом множинної та логістичної регресії (Патент України № 138432 від 25.11.2019 р.).

Результати дослідження впроваджено в практику роботи ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків; КЗ «Харківська міська поліклініка № 20, м. Харків; КНП «Міська клінічна лікарня № 8, м. Харків; ортопедо-травматологічного відділення КЗОЗ «Харківська обласна клінічна травматологічна лікарня, м. Харків; КУ «Рубіжанська центральна міська лікарня», м. Рубіжне; ННМК «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, м. Харків; КП «Кременчуцький обласний клінічний шпиталь для ветеранів війни», м. Кременчук; КНМП Кременчуцька міська лікарня «Правобережна», м. Кременчук; КУ «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер», м. Запоріжжя; клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».

**Особистий внесок здобувача.** Автором разом з науковим керівником обрано напрямок та розроблено дизайн дослідження. Здобувачем вивчено стан проблеми на сучасному рівні шляхом аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури. Автором самостійно виконано увесь клінічний етап роботи, який включає відбір контингенту хворих та проведення їх детального клінічного та інструментального обстеження. Дисертантом особисто проаналізовано отримані результати, здійснено їх статистичну обробку. Здобувач самостійно сформулював висновки роботи та практичні рекомендації, впроваджував результати дослідження у практику закладів охорони здоров'я.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях із міжнародною участю, конгресах: конгресі Міжнародної федерації діабету IDF Congress 2017 (Abu Dhabi, OAE, 2017); Ендокринна патологія у віковому аспекті (Харків, 2018); Українська школа ендокринології (Харків, 2018); Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань (Львів, 2018); International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) (Харків, 2018); Медицина XXI століття (Харків, 2018); Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання (Харків, 2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 7 статей (1 – самостійна та 6 у співавторстві), з них 6 у фахових наукових виданнях України (рекомендованих ДАК МОН України) та включених до міжнародних наукометричних баз і 1 в іноземному журналі, 1 патент України на корисну модель та 7 робіт у наукових збірниках, матеріалах і тезах конференцій, конгресів та з'їздів.

**Структура та обсяг дисертації.** Роботу викладено на 152 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається із анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, що містить 232 посилання та складає 26 сторінок, 3 додатків. Дисертацію проілюстровано 20 таблицями і 17 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Відповідно до мети і завдань роботи проведено обстеження 137 осіб (65 чоловіків (47,4 %) та 72 жінки (52,6 %)), які проходили стаціонарне обстеження і лікування в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», знаходились під наглядом, а також проходили обстеження і лікування в умовах денного стаціонару, який розташовано в консультативній поліклініці інституту. Всіх хворих було розподілено на три групи: 1) I група (62 особи: 27 чоловіків (43,5 %) та 35 жінок (56,5 %)) – хворі на ЦД 2 типу з НАЖХП (середній вік склав  $(58,40 \pm 0,98)$  років, тривалість діабету –  $(8,40 \pm 0,78)$  років, маса тіла –  $(87,91 \pm 1,83)$  кг, ІМТ –  $(34,30 \pm 0,79)$  кг/м<sup>2</sup>), яких в подальшому було розподілено на дві підгрупи (I<sub>п</sub> та II<sub>п</sub>) в залежності від наявності або відсутності ОПЗ; 2) II група (38 осіб: 18 чоловіків (47,4 %) та 20 жінок (52,6 %)) – хворі на ЦД 2 типу без НАЖХП (середній вік склав  $(57,00 \pm 0,60)$  років, тривалість діабету –  $(9,10 \pm 0,80)$  років, маса тіла –

(88,13±2,12) кг, ІМТ – (27,40±1,14) кг/м<sup>2</sup>) та 3) ІІІ група (контрольна) (37 осіб: 21 чоловік (56,8 %) та 16 жінок (43,2 %)) (середній вік склав (59,70±0,54) років, маса тіла – (76,40±1,98) кг, ІМТ – (24,30±1,06) кг/м<sup>2</sup>), які не страждають на ЦД 1 та 2 типів, НАЖХП, не мають порушень функціонального стану щитоподібної залози, тобто відносно здорові особи.

Пацієнти І та ІІ груп знаходились у стані субкомпенсації та декомпенсації вуглеводного обміну за критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я, 2013.

Діагноз НАЖХП встановлено згідно положенням Наказу МОЗ України від 06 листопада 2014 року № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах», а саме: «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит»». Таким чином, діагноз НАЖХП встановлювали за даними анамнезу, клінічного, біохімічного досліджень та ультразвукового дослідження, а також з використанням фібротесту. Жирову дистрофію печінки встановлювали за наступними критеріями ультразвукового дослідження: 1) підсилення ехогенності печінки; 2) зниження звукопровідності ультразвукового сигналу; 3) погіршення візуалізації гілок портальної та печінкових вен; 4) збільшення розмірів печінки.

Критерії виключення: хворі на ЦД 1 типу, патологічне та вторинне ожиріння, тяжкі соматичні та психічні розлади, зловживання алкоголем, використання гепатотоксичних препаратів, вірусні гепатити, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, спровоковані порушенням всмоктування. У дослідження не включали також пацієнтів з набутими та вродженими вадами серця, запальними захворюваннями у стадії загострення, функціональними порушеннями щитоподібної залози, хронічною хворобою нирок із рівнем креатиніну більше 200 мкмоль/л, хронічним обструктивним захворюванням легень ІІІ-ІV ст., супутніми онкологічними захворюваннями, наявністю в анамнезі лімфопроліферативного захворювання.

Перед проведенням усіх процедур дослідження всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у ньому.

Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, дозволу комісії з медичної етики ДУ «Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».

Загальноклінічне обстеження для визначення стану пацієнтів включало збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження із вимірюванням антропометричних показників (зріст, маса тіла, обвід талії та обвід стегон), розрахунків індексу маси тіла та співвідношення обвід талії/обвід стегон.

Біохімічне та імунологічне дослідження проводились в атестованій на проведення вимірів у сфері розповсюдження державного метрологічного нагляду клініко-діагностичній лабораторії (свідоцтво № 01-0166/2018 від



21.12.2018 р.) клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».

Показники глікемії протягом доби, в тому числі, глікемію крові натще, глікемію крові постпрандіальну визначали глюкозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора «Biosen C line», також проводився розрахунок показників глікемії крові середньодобової, амплітуди глікемії,  $HbA_{1c}$  колориметричним методом (Грішинін М. М. та співавт., 1988; Кішкун О. О., 2007; Лауринавичюс В. А., 2009).

Визначення показників ліпідного спектру крові включало: дослідження ЗХС, ХС ЛПВЩ ферментативним методом за допомогою наборів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна), «ЛВЩ-холестерин-Ново» (Росія);  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $\beta$ -ЛП) – турбодіметричним методом (Клімов А. Н., 1999); загального білірубіну – методом Йендрашика на апаратах Флюорат-02-АВЛФ-Т та Фотометр РМ 2111-У «Солар» (Путиліна Ф. Є., 1982; Клімов А. Н., 1999). Розрахунок вмісту в крові ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та КА проводився за загальноприйнятими формулами.

Дослідження тимолової проби та активності ЛФ у сироватці крові проводили за методом Мак-Лагана; активність АЛАТ та АсАТ визначали методом Райтмана-Френкеля на апаратах Флюорат-02-АВЛФ-Т та Фотометр РМ 2111-У «Солар». Також проводили розрахунок коефіцієнту де Рітіса, який представляє собою співвідношення активності сироваткових АсАТ і АЛАТ, в нормі даний показник в середньому становить  $(1,33 \pm 0,42)$  або коливається від 0,91 до 1,75, його значення менше 0,91 свідчить про прогресування процесу ураження печінки та є діагностично несприятливою ознакою (Adams L. A. et al., 2005; Lonardo A. et al., 2005).

Визначення 25(OH)D проводили імуноферментним методом, за класифікацією (Holick M. F. et al., 2011) при рівні 25(OH)D від 20 до 29 нг/мл діагностується D-вітамінна недостатність, а при зниженні рівня 25(OH)D нижче 20 нг/мл – дефіцит вітаміну D. Рівні Ca (N 2,10-2,60 ммоль/л),  $Ca^{++}$  (N 1,03-1,13 ммоль/л) та Mg (N 0,77-1,03 ммоль/л) визначали колориметричним методом.

Ультразвукове дослідження проведено на медичному ультразвуковому діагностичному сканері ALOKA-SSD-3500, що працює у режимі реального часу і укомплектований датчиками з робочою частотою 3,5 МГц (для органів черевної порожнини).

Денситометричне дослідження проведено методом рентгенівської подвійної абсорбціометрії за допомогою апарату Explorer QDR W (Hologic) поперекового відділу хребта ( $L_1$ - $L_4$ ) і проксимального відділу обох стегон. При проведенні денситометрії пацієнтам був визначений T-критерій, як показник стандартного відхилення МЩКТ від нормативного значення середньоквадратичного відхилення (SD), який являє собою стандартне відхилення МЩКТ від середнього показника піка кісткової маси. За норму вважають значення T-критерію до  $(-1) SD$ , його відхилення від  $(-1)$  до  $(-2,5) SD$  свідчить про наявність остеопенії, а нижче за  $(-2,5) SD$  про наявність ОПЗ.

Всі пацієнти були обстежені офтальмологом, невропатологом та кардіологом з метою визначення можливих ускладнень ЦД; жінки та чоловіки

були обстежені гінекологом та андрологом, відповідно, для визначення репродуктивного статусу з урахуванням ускладнень ЦД.

З метою визначення можливого ризику розвитку ОПЗ, враховуючи хвилиний тест оцінки факторів ризику розвитку ОПЗ, запропонований Міжнародним фондом ОПЗ у 2008 році (IOF, 2008; Мірджалілов В. М. та співавт., 2018), всім пацієнтам проведено тестування за допомогою доповненої та адаптованої його форми для хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП. Позитивна відповідь на питання з опитувальника засвідчує наявність доказових факторів ризику розвитку ОПЗ або дана патологія має місце. Кожна позитивна відповідь еквівалентна 1 балу. За сукупністю балів виділені групи пацієнтів із ризиком розвитку ОПЗ: 1) 0-4 бали – група низького ризику, 2) 5-8 балів – група середнього ризику, 3) 9 і більше балів – група високого ризику.

Математичне комп'ютерне опрацювання результатів дослідження проведено за допомогою програмного пакета «Statistica 6,0» (StatSoft Inc., USA) і Microsoft Office Excel 2013 SP 2 (Microsoft Corporation, USA). Використано стандартні методи описової статистики, порівняння середніх значень (t-критерій Ст'юдента). Дані представлені в форматі «середнє значення (–95 % ДІ; +95 % ДІ)». Проведено перевірку розподілу кількісних даних на відповідність закону Гаусса (нормальний розподіл). Дані, розподіл яких не відповідав цьому закону проаналізовано за допомогою методів непараметричної статистики. Отримані результати в таблицях і тексті представлено з визначенням мінімуму (Min), максимуму (Max), відносних величин – (%), а також як  $(\bar{x} \pm S_{\bar{x}})$ , де  $\bar{x}$  – середнє арифметичне значення,  $S_{\bar{x}}$  – статистична похибка арифметичного. Для оцінки взаємозв'язків між показниками при нормальному розподілі використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнту кореляції Пірсона ( $r$ ). Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$  (Реброва О. Ю., 2002; Боровиков В. П., 2003; Петрі А., Себін К., 2003; Халафян А. А., 2008).

Для оцінки ризику розвитку остеопоротичних змін застосовано факторний і дискримінантний аналізи, множинну та логістичну регресії. Для дослідження інформативності опрацьованих моделей розраховано: чутливість, специфічність, точність. Для побудови прогностичної моделі ризику розвитку ОПЗ було застосовано метод логістичної регресії.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вперше доповнена і адаптована для хворих на ЦД 2 типу форма опитувальника, в якій патогенетично обґрунтовані питання з урахуванням сучасних уявлень щодо нових факторів розвитку ОПЗ. Анкета-опитувальник складається з 24 питань і була використана у 137 (72 жінки і 65 чоловіків): середній вік –  $(58,40 \pm 0,62)$  років; маса тіла –  $(82,10 \pm 1,74)$  кг; ІМТ –  $(26,20 \pm 0,71)$  кг/м<sup>2</sup>. На підставі використання такого опитувальника можливо підвищити ефективність прогнозування наявності ОПЗ у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП.

Всіх пацієнтів було розподілено на три групи: 1) I група ЦД 2 типу з НАЖХП (62 особи: 27 чоловіків і 35 жінок); 2) II група ЦД 2 типу (порівняльна) – 38 осіб: 18 чоловіків і 20 жінок та 3) III – контрольна група (здорові особи) – 37 осіб: 21 чоловік і 16 жінок). Аналіз результатів у відсотковому співвідношенні по всіх групах хворих представлений в таблиці 1.

**Результати проведення тест-опитування для визначення ризику розвитку ОПЗ, %**

Питання	Група, кількість обстежених					
	ЦД 2 типу + НАЖХП, n=62 (ч=27, ж=35)		ЦД 2 типу (порівняльна), n=38 (ч=18, ж=20)		контрольна група (здорові), n=37 (ч=21, ж=16)	
	ВІДПОВІДІ					
	так	ні	так	ні	так	ні
1	2	3	4	5	6	7
1. Чи був у ваших батьків поставлений діагноз ОПЗ або перелом після падіння з висоти свого росту або нижче?	16	84	18	82	16	84
2. Чи були у ваших батьків захворювання з боку кісткової системи (переломи, ОПЗ тощо)	7	93	7	93	6	94
3. Чи був у вас перелом після невеликої травми в дорослому віці?	23	77	16	84	4	96
4. 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?	20	80	18	82	6	94
5. Чи не зменшився ваш зріст після 40 років більш, ніж на 3 см?	15	85	9	91	4	96
6. У вас низька вага (менше 57 кг) або низький ІМТ?	6	94	13	87	27	73
7. Чи приймали ви коли-небудь глюкокортикоїди (кортизол, преднізолон і т.д.) більш, ніж 3 місяці (ці препарати часто призначаються для лікування астми, ревматоїдного артриту, деяких інших запальних захворювань)?	8	92	4	96	2	98
8. Чи ставили вам коли-небудь діагноз ревматоїдного артриту?	4	96	2	98	-	100
9. Чи ставили вам діагноз патології щитовидної залози: гіпертиреоз, гіперпаратиреоз, аутоімунний тиреоїдит?	29	71	37	63	18	82
10. Чи ставили вам діагноз ЦД 2 типу, підвищення глікемії натщесерце, порушення толерантності до вуглеводів або глюкози?	100	-	100	-	-	100
11. Ви часто страждаєте інфекційними або запальними захворюваннями?	29	71	27	73	14	86
12. Чи визначалися у вас коли-небудь мікроелементи крові?	79	21	86	14	48	52
<i>Для жінок</i> 13. Чи настала у вас менопауза до 45 років?	8	92	11	89	4	96
<i>Для жінок</i> 14. Чи були у вас перерви в менструаціях 12 місяців або більше (за винятком вагітності, менопаузи і видалення матки)?	-	-	-	-	-	-
<i>Для жінок</i> 15. Чи були у вас видалені придатки (яєчники) у віці до 50 років, при цьому ви не застосовували гормон-замісну терапію жіночими статевими гормонами?	6	94	4	96	2	98

1	2	3	4	5	6	7
<i>Для чоловіків</i>						
16. Чи страждаєте ви на імпотенцію, відсутність лібідо або інші симптоми, пов'язані з низьким рівнем тестостерону?	73	27	77	23	12	88
17. Чи вживаєте ви регулярно алкоголь в межах допустимої норми, тобто не більше ніж 2 порції (1 порція 10 мл) в день?	2	98	2	98	4	96
18. Ви палите або коли-небудь палили сигарети?	11	89	24	76	27	73
19. Чи займаєтеся ви фізичною активністю більше 30 хвилин в день (робота по дому, в саду, прогулянка, біг)?	60	40	76	24	87	13
20. Чи вживаєте ви в їжу молоко і молочні продукти?	82	18	91	9	80	20
21. Чи буваєте ви щодня на свіжому повітрі (на сонці) менше 10 хвилин та приймаєте препарати, що містять вітамін D, магній?	31	69	24	76	14	86
22. Чи вживаєте ви в їжу овочі, злакові та крупи, бобові, горіхи і насіння, рибу і морепродукти, гарбуз і какао?	20	80	6	94	17	83
23. Чи вживаєте ви мінеральну воду збагачену магнієм?	18	82	14	86	12	88
24. Чи маєте ви прихильності до білкової, жирної їжі, алкоголю та кави?	37	63	15	85	40	60

Таким чином, аналізуючи отримані результати після тестування пацієнтів за допомогою запропонованого опитувальника, встановлено, що пацієнти з ЦД 2 типу та супутньою НАЖХП і без неї мають більшу схильність до травматизації на відміну від осіб контрольної групи. Зменшення зросту більше спостерігалось в групі хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП. У хворих I та II групи встановлено можливий негативний вплив супутньої патології та її лікування на стан кісткової тканини. Стосовно жінок, настання менопаузи та хірургічне втручання з приводу гінекологічних проблем, спостерігалися з більшою частотою в групах хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП та без неї. Чоловіки, хворі на ЦД 2 типу з НАЖХП та без неї в однаковому відсотку випадків мали проблеми з потенцією та клінічні ознаки андрогенодефіциту. Вплив інших факторів на схильність до розвитку ОПЗ, безпосередньо куріння, вживання алкоголю, уподобання в їжі, має місце у всіх групах хворих та практично здорових осіб. Менше фізичне навантаження констатовано у хворих на ЦД 2 типу як з НАЖХП так і без, що, скоріше за все, пов'язано з наявністю ускладнень основної патології. Слід підкреслити, що аналогічні анкети стосовно указанного контингенту хворих натепер відсутні.

Для оцінки МЩКТ у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП та без було проведено денситометричне дослідження в стандартних зонах осьового скелета. Середні значення вимірюваних показників наведені в таблиці 2.

**Результати денситометричного дослідження у обстежених пацієнтів, ( $\bar{x}$  [Min; Max])**

Показник	Група, кількість обстежених			Статистичний показник, p
	I (ЦД 2 типу+НАЖХП), n = 62		II (ЦД 2 типу, порівняльна), n=38	
	I <sub>п</sub> (з ОПЗ), n =24	II <sub>п</sub> (без ОПЗ), n =38		
МЦКТ L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	0,77 [0,76; 0,77]	0,89 [0,89; 0,90]	1,17 [1,11; 1,23]	p <sub>Iп-II</sub> <0,001 p <sub>Iп-IIп</sub> <0,001 p <sub>IIп-II</sub> <0,001
T-критерій L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	- 2,60 [-2,80; -2,40]	- 0,85 [-0,90; -0,80]	- 0,40 [-0,50; -0,30]	p <sub>Iп-II</sub> <0,001 p <sub>Iп-IIп</sub> <0,001 p <sub>IIп-II</sub> <0,001
МЦКТ пр. ШСК, г/см <sup>2</sup>	0,56 [0,55; 0,57]	0,72 [0,71; 0,73]	0,92 [0,91; 0,92]	p <sub>Iп-II</sub> <0,001 p <sub>Iп-IIп</sub> <0,001 p <sub>IIп-II</sub> <0,001
МЦКТ проксимального відділу пр. стегна, г/см <sup>2</sup>	0,61 [0,59; 0,62]	0,78 [0,77; 0,80]	1,03 [1,00; 1,07]	p <sub>Iп-II</sub> <0,001 p <sub>Iп-IIп</sub> <0,001 p <sub>IIп-II</sub> <0,001
T-критерій пр. ШСК	- 2,70 [-2,90; -2,40]	- 0,50 [-0,60; -0,40]	- 0,20 [-0,30; -0,00]	p <sub>Iп-II</sub> <0,001 p <sub>Iп-IIп</sub> <0,001 p <sub>IIп-II</sub> <0,001
T-критерій проксимального відділу пр. стегна	- 2,90 [-3,10; -2,70]	- 0,60 [-0,70; -0,50]	- 0,40 [-0,70; -0,10]	p <sub>Iп-II</sub> <0,001 p <sub>Iп-IIп</sub> <0,001 p <sub>IIп-II</sub> <0,001
МЦКТ лів. ШСК, г/см <sup>2</sup>	0,49 [0,47; 0,50]	0,80 [0,76; 0,84]	0,93 [0,89; 0,97]	p <sub>Iп-II</sub> <0,001 p <sub>Iп-IIп</sub> <0,001 p <sub>IIп-II</sub> <0,001
МЦКТ проксимального відділу лів. стегна, г/см <sup>2</sup>	0,51 [0,50; 0,52]	0,88 [0,85; 0,90]	1,03 [1,00; 1,07]	p <sub>Iп-II</sub> <0,001 p <sub>Iп-IIп</sub> <0,001 p <sub>IIп-II</sub> <0,001
T-критерій лів. ШСК	- 2,90 [-3,00; -2,70]	- 0,70 [-0,80; -0,60]	- 0,20 [-0,30; 0,00]	p <sub>Iп-II</sub> <0,001 p <sub>Iп-IIп</sub> <0,001 p <sub>IIп-II</sub> <0,001
T-критерій проксимального відділу лів. стегна	- 2,80 [-2,90; -2,60]	- 0,85 [-0,90; -0,80]	0,15 [0,00; 0,30]	p <sub>Iп-II</sub> <0,001 p <sub>Iп-IIп</sub> <0,001 p <sub>IIп-II</sub> <0,001

Примітка. p – значущість розходжень при порівнянні показників досліджуваних груп

Встановлена достеменна різниця між показниками I та II підгруп і II групи, що свідчить про значне погіршення стану кісткової тканини при поєднанні ЦД 2 типу з НАЖХП та ОПЗ у порівнянні з хворими на ЦД 2 типу з НАЖХП без ОПЗ та з II групою (ЦД 2 типу без НАЖХП та ОПЗ).

Оскільки на сьогодні інтенсивно вивчається роль вітаміну D не тільки в регуляції рівня Са, але й в патогенезі хронічного системного запалення, порушенні чутливості тканини до інсуліну і в цілому значення вітаміну D виходить далеко за рамки кісткового метаболізму, проведено його визначення у обстежених пацієнтів.

При обстеженні осіб всіх груп (ЦД 2 типу+НАЖХП, яка розділена на дві підгрупи: I<sub>п</sub> – (ЦД 2 типу+НАЖХП з ОПЗ) та II<sub>п</sub> – (ЦД 2 типу+НАЖХП без ОПЗ);

ЦД 2 типу (порівняльна) та контрольна групи), виявлено, що в підгрупах пацієнтів із ЦД 2 типу в сполученні з НАЖХП з ОПЗ та без було виявлено дефіцит або недостатність вітаміну 25(OH)D, тобто в жодного із хворих не спостерігалось адекватного забезпечення вітаміном 25(OH)D. При цьому показники  $\text{HbA}_{1c}$  у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП та ОПЗ знаходилися в стадії декомпенсації, а у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП без ОПЗ – субкомпенсації вуглеводного обміну (табл. 3).

Таблиця 3

**Рівні 25-гідроксиколекальциферолу і  $\text{HbA}_{1c}$  у обстежених групах, ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )**

Показник	Група, кількість обстежених			
	I (ЦД 2 типу+НАЖХП), n = 62		II (ЦД 2 типу, порівняльна), n=38	III контрольна група, n=37
	I <sub>n</sub> (з ОПЗ), n=24	II <sub>n</sub> (без ОПЗ), n=38		
25(OH)D, нг/мл	12,80±1,50 $p_{\text{I}_n\text{-II}_n} < 0,001$ $p_{\text{I}_n\text{-II}} < 0,001$ $p_{\text{I}_n\text{-III}} < 0,001$	22,40±1,90 $p_{\text{II}_n\text{-II}} < 0,001$ $p_{\text{II}_n\text{-III}} < 0,001$	29,80±1,11 $p_{\text{II-III}} < 0,01$	38,40±3,03
$\text{HbA}_{1c}$ , %	8,67±0,89 $p_{\text{I}_n\text{-III}} < 0,001$	7,74±0,32 $p_{\text{II}_n\text{-III}} < 0,001$	7,63±0,51 $p_{\text{II-III}} < 0,001$	4,00±0,75

Примітка. p – значущість розходжень при порівнянні показників досліджуваних груп

Встановлено статистично значущі різниці між показниками рівня 25(OH)D у всіх досліджених групах (див. табл. 3). Щодо рівня  $\text{HbA}_{1c}$ , то достеменно різниця виявлена лише в I, II підгрупах та II групі у порівнянні з контролем. Отже декомпенсація вуглеводного обміну, наявність НАЖХП та ОПЗ можуть негативно впливати на рівень 25(OH)D, а в подальшому призводити до погіршення стану кісткової тканини.

Проведено визначення показників ліпідного обміну із урахуванням рівня ЗХС та його фракцій (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ), рівня  $\beta$ -ЛП та ТГ, розрахунку КА. За результатами дослідження ліпідного обміну встановлено достеменно підвищення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ,  $\beta$ -ЛП, ТГ і КА та зниження ХС ЛПВЩ у всіх підгрупах хворих у співставленні з групою порівняння та контрольною групою, найбільш виразні порушення були в підгрупі хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП та ОПЗ. Вищезазначені зміни спостерігалися при зменшенні рівня 25(OH)D, відповідно спостерігався зворотній кореляційний зв'язок рівню ЗХС з ХС ЛПВЩ та ТГ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = -0,36$ ;  $p < 0,01$ ); ХС ЛПВЩ з ТГ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлені зсуви засвідчують наявність атерогенної дисліпідемії у двох досліджуваних підгрупах, а підвищений рівень ТГ є одним з факторів розвитку НАЖХП. Встановлено середнє значення коефіцієнту де Рітіса ( $0,66 \pm 0,02$ ), що є діагностично несприятливою ознакою та свідчить про ураження печінки у обстежених хворих.

Визначено збільшення показників трансаміназ у порівнянні з нормативними їх значеннями і зниження коефіцієнту де Рітіса і одночасно зі зниженням вітаміну 25(OH)D (рис. 1).

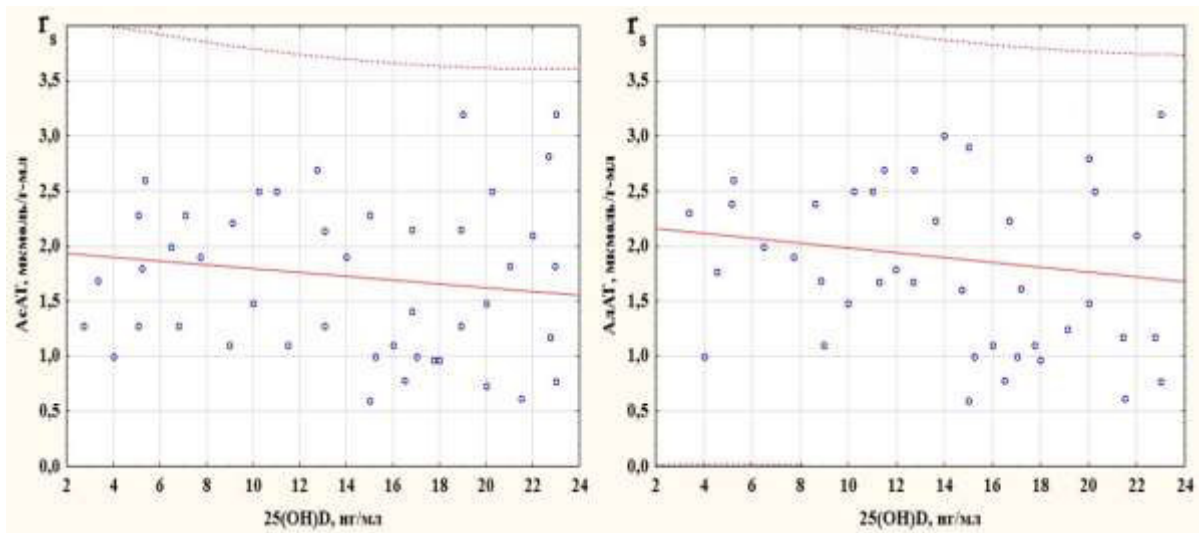


Рис. 1. Кореляційні зв'язки за *r*-Пірсоном рівня 25(OH)D із рівнями трансаміназ у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП та ОПЗ і без ОПЗ

Спостерігався прямий кореляційний зв'язок між показниками трансаміназ і рівнем 25(OH)D ( $r = 2,16$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = 1,69$ ;  $p < 0,05$ ). Вищезазначене свідчить про певний взаємозв'язок функціонального стану печінки із рівнем в сироватці крові 25(OH)D. Останнє підтверджується Chiu K. C. et al. (2004), так низькі рівні 25(OH)D відіграють найважливішу роль в патогенезі ЦД 2 типу, шляхом впливу на чутливість до інсуліну в клітинах-мішенях: печінці, скелетних м'язах, жировій тканині.

У хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП та ОПЗ виявлений дефіцит 25(OH)D; без ОПЗ і у хворих на ЦД 2 типу (порівняльна) – недостатність 25(OH)D. Разом з тим, у загальній групі хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП рівень 25(OH)D був знижений і не відповідав нормативним значенням, але при цьому показники рівня Ca не відрізнялися від норми. Показники  $Ca^{++}$  були достеменно нижчими у хворих  $I_{II}$  – (ЦД 2 типу +НАЖХП з ОПЗ) ( $0,89 \pm 0,02$ ) ммоль/л, як у порівнянні з нормативними значеннями (N 1,03-1,13 ммоль/л), так і з хворими  $II_{II}$  – (ЦД 2 типу+НАЖХП без ОПЗ), особами порівняльної групи (ЦД 2 типу) та контрольною групою ( $0,97 \pm 0,04$ ), ( $1,02 \pm 0,01$ ) і ( $1,04 \pm 0,06$ ) ммоль/л, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Патологічні процеси, що виникають при НАЖХП на тлі ЦД 2 типу та супроводжуються складними порушеннями метаболізму, можуть суттєво змінювати вміст в крові мікро- і мікроелементів, зокрема Mg, який є обов'язковим для регуляції багатьох клітинних процесів та функцій і в якості софактора бере участь у цілому ряді метаболічних та активації біохімічних реакцій при формуванні кісткової тканини. Так, за результатами дослідження, у обстежених хворих було визначено рівень Mg, який в  $I_{II}$  та  $II_{II}$  – (ЦД 2 типу+НАЖХП з ОПЗ) і (ЦД 2 типу+НАЖХП без ОПЗ) був нижче нормативних значень ( $0,57 \pm 0,08$ ), ( $0,71 \pm 0,03$ ) ммоль/л, відповідно, на відміну від порівняльної та контрольної груп, де вищезазначений показник був в межах норми ( $0,80 \pm 0,02$ ) і ( $0,99 \pm 0,01$ ) ммоль/л, відповідно. Достеменно різниця рівня Mg встановлена у  $I_{II}$  – (ЦД 2 типу+НАЖХП з ОПЗ) з  $II_{II}$  – (ЦД 2 типу+НАЖХП без ОПЗ), а також з порівняльною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

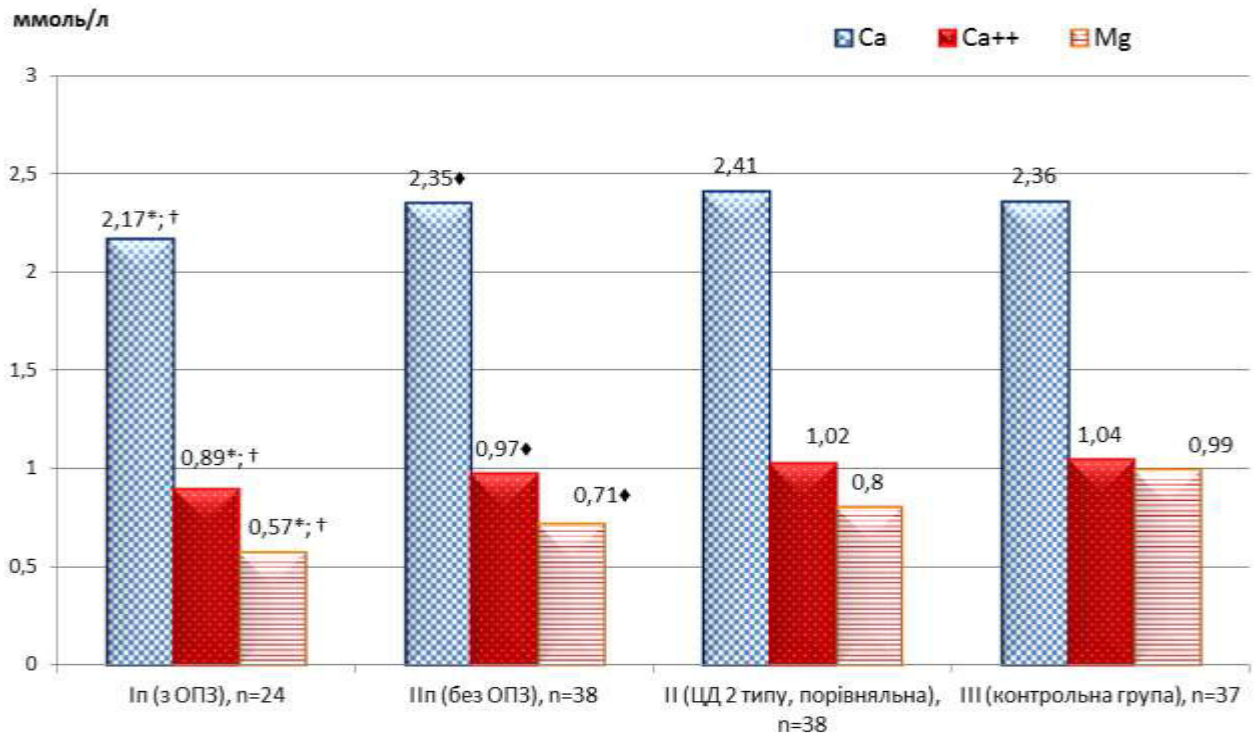


Рис. 2. Рівні Ca, Ca<sup>++</sup> та Mg у обстежених хворих:

- \* – значущість розходжень при порівнянні показників I<sub>п</sub> та III групи (p < 0,05);
- † – значущість розходжень при порівнянні показників I<sub>п</sub> та II групи (p < 0,05);
- ♦ – значущість розходжень при порівнянні показників I<sub>п</sub> та II<sub>п</sub> (p < 0,05)

На підставі проведеного дослідження була виявлена нестача Mg у пацієнтів I<sub>п</sub> – (ЦД 2 типу+НАЖХП з ОПЗ), тоді як в II<sub>п</sub> – (ЦД 2 типу+НАЖХП без ОПЗ) він майже наближався до нижньої межі норми. В цілому по групі хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП незалежно від наявності або відсутності ОПЗ середні значення вищезазначеного показника були в межах норми (0,78±0,02) ммоль/л (N 0,77-1,03 ммоль/л). У той же час, у осіб II групи – порівняльної (ЦД 2 типу) та III групи (контрольна група), рівень Mg в сироватці крові був у межах референтних значень. Суттєве зниження рівня Mg у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП та ОПЗ засвідчує його роль, як в розвитку ЦД 2 типу, так і НАЖХП.

Зазначене вище підтверджує той факт, що процеси, які відбуваються в гепатоцитах супроводжуються порушенням депонування Mg в клітинах та вивільненням його у позаклітинний простір, а Mg, як відомо, є стабілізатором кісткової тканини та приймає участь в процесах росту та мінералізації кісток. Отже при його нестачі він не здійснює свої важливі функції, що й може призводити до розвитку ОПЗ.

При вивченні функціональної активності печінки у хворих на ЦД 2 типу в сполученні з НАЖХП, виявлені більш виразні прояви запалення тканини печінки за даними коефіцієнта де Рітиса і відсутність таких змін у хворих без даної патології. Також був виявлений прямий кореляційний взаємозв'язок рівня 25(OH)D з показниками Ca, Ca<sup>++</sup> та Mg (рис. 3).



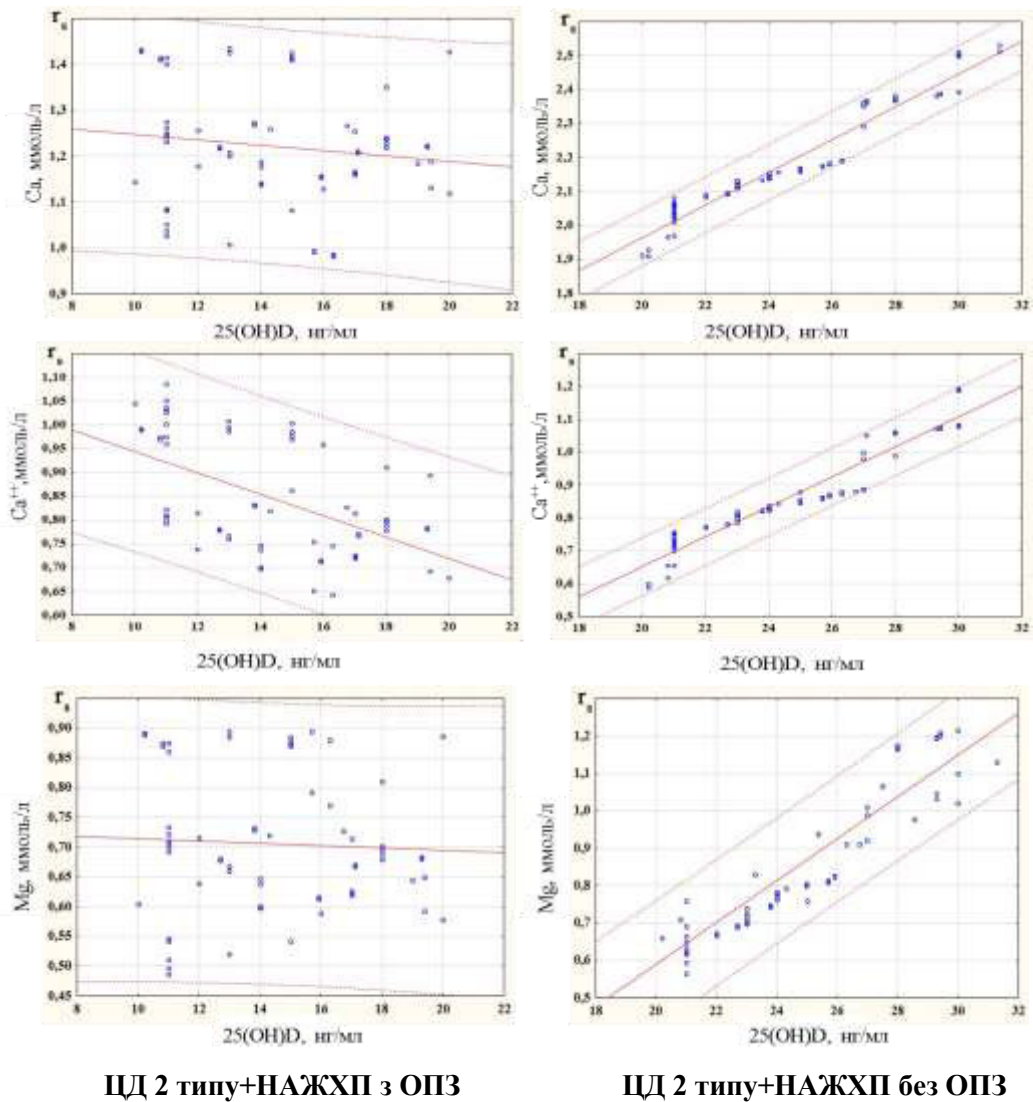


Рис. 3. Кореляційні зв'язки за  $r$ -Пірсоном рівня 25(OH)D із показниками Ca, Ca<sup>++</sup> та Mg у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП та ОПЗ і без ОПЗ

Окремо було проаналізовано взаємозв'язок виду цукрознижуючої терапії з розвитком ОПЗ. Виявлено, що в групі пацієнтів, які знаходилися на інсулінотерапії МЩКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> та Т-критерій L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> були значуще нижче, ніж у пацієнтів, які отримували таблетовані цукрознижуючі препарати. Значення інших показників денситометрії в залежності від типу лікування по групах значуще не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). В ході дослідження у всіх пацієнтів був визначений рівень HbA<sub>1c</sub>, який в середньому становив 8,15 % (95 % ДІ 7,63; 8,67). В залежності від рівня HbA<sub>1c</sub> хворі на ЦД 2 типу з НАЖХП були розподілені на три групи: I група HbA<sub>1c</sub> менше 7,0 % (22 особи (35,5 %)); II група – HbA<sub>1c</sub> дорівнює 7,0-8,0 % (19 осіб (30,6 %)) та HbA<sub>1c</sub> більше 8,0 % (21 особа (33,9 %)). В результаті отриманих даних, в жодній з зон дослідження не було виявлено достеменною різниці МЩКТ по групах в залежності від ступеня компенсації ЦД. Слід підкреслити, що в даному дослідженні визначення HbA<sub>1c</sub> проводилося одночасно із денситометрією, що не відображає довготривалого аналізу компенсації ЦД. Не виключено також, що тривалий час всі обстежені хворі знаходились в майже однаковому стані компенсації вуглеводного обміну.

Проведено вивчення взаємозв'язку між МЦКТ і тривалістю діабету. З цією метою був проведений аналіз впливу тривалості захворювання на ЦД 2 типу на стан кісткової тканини. Встановлено, що показники денситометрії: МЦКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>, Т-критерій L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>, Т-критерій правої та лівої шийки стегнової кістки (ШСК) у пацієнтів із ЦД 2 типу з НАЖХП із більшою тривалістю ЦД були достеменно нижчими в порівнянні з особами з меншою тривалістю діабету ( $p < 0,02$ ).

При проведенні дослідження розроблено математичні моделі прогнозування розвитку ОПЗ. Дані моделі засновані на принципах бінарної регресії, яка передбачає, що залежна змінна є бінарною, тобто характеризує два значення – «так» чи «ні». Моделі створено в ході виконання дослідження за допомогою методів логістичної регресії і дискримінантного аналізу, характеризуються достатньою чутливістю, специфічністю і точністю. Однак характеристики логістичної моделі виявилися найкращими, тому розрахунок прогнозу розвитку ОПЗ при бінарній залежній змінній (для двох груп) рекомендується проводити по математичній моделі з використанням логістичної регресії.

Отже у пацієнтів із ЦД 2 типу та НАЖХП клініко-лабораторними та функціональними методами визначають рівень індексу маси тіла ( $X_1$ ), коефіцієнт атерогенності ( $X_2$ ), рівень циркулюючого загального вітаміну D<sub>3</sub> ( $X_3$ ), рівень аланінамінотрансферази ( $X_4$ ) та розраховують прогностичний індекс  $P$  за розробленою формулою:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y},$$

де

$$y = 7,4796 - 0,1528 * X_1 - 0,5037 * X_2 + 0,1059 * X_3 - 0,8505 * X_4$$

Значення прогностичного індексу  $P > 0,5$  вказує на наявність ризику виникнення ОПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та НАЖХП, а  $P < 0,5$  – на відсутність такого ризику.

Розроблені математичні моделі спрямовані на виявлення ризику розвитку ОПЗ у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП, можуть бути використані для діагностики ОПЗ на підставі використання непрямих ознак, а також прогресування патологічного процесу з урахуванням прогностичного індексу, що, у свою чергу, дасть змогу поліпшити ризик-стратифікацію ОПЗ, своєчасно проводити терапію для запобігання прогресування ОПЗ і його ускладнень у осіб із ЦД 2 типу.

При обстеженні хворих I<sub>п</sub> – (ЦД 2 типу+НАЖХП з ОПЗ) до початку лікування спостерігався дефіцит вітаміну 25(OH)D, тобто ні у одного з хворих не було адекватного забезпечення вітаміном 25(OH)D, при цьому показники рівня Ca були в діапазоні норми, а показники Ca<sup>++</sup> – знижені. Середній рівень Mg був на нижній межі референтних значень. Середній рівень HbA<sub>1c</sub> склав (8,67±0,89) %. Відповідно до вищезазначеного, пацієнтам було призначено комплексне лікування ОПЗ в залежності від вихідного рівня 25(OH)D, Ca, Ca<sup>++</sup> та Mg. Так, хворим I<sub>п</sub> – (ЦД 2 типу+НАЖХП з ОПЗ) з рівнем 25(OH)D менше 20 нг/мл та середніми рівнями Ca – 2,17 ммоль/л, Ca<sup>++</sup> – 0,89 ммоль/л та Mg – 0,57 ммоль/л призначалося: 1) холекальциферол – 4000 МО/доб протягом трьох місяців;

2) кальцію карбонат – 2500 мг/доб протягом трьох місяців; 3) магнія оротат – 1000 мг/доб протягом трьох місяців. Хворим I<sub>п</sub> – (ЦД 2 типу+НАЖХП з ОПЗ) з рівнем 25(OH)D від 20 до 29 нг/мл та середніми рівнями Ca – 2,17 ммоль/л, Ca<sup>++</sup> – 0,89 ммоль/л та Mg – 0,57 ммоль/л призначалося: 1) холекальциферол – 2000 МО/доб протягом трьох місяців; 2) кальцію карбонат – 2500 мг/доб протягом трьох місяців; 3) магнія оротат – 1000 мг/доб протягом трьох місяців.

Проведено співставлення вищезазначених показників до початку лікування та через три місяці застосування терапії (табл. 4).

Таблиця 4

**Рівні вітаміну 25(OH)D, Ca, Ca<sup>++</sup>, Mg та HbA<sub>1c</sub> у обстежуваних хворих до та після лікування, ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )**

Показник	Хворі на ЦД 2 типу+ НАЖХП + ОПЗ, n =24	
	до лікування	після лікування
Ca, ммоль/л	2,35±0,03	2,46±0,04 p<0,05
Ca <sup>++</sup> , ммоль/л	1,05±0,01	1,27±0,02 p<0,001
Вітамін 25(OH)D, нг/мл	12,80±1,50	34,30±0,89 p<0,001
Mg, ммоль/л	0,57±0,02	0,98±0,02 p<0,001
HbA <sub>1c</sub> , %	8,67±0,89	6,94±0,13 p<0,05

Примітка. p – вірогідність змін між показниками до та після лікування

Таким чином, в процесі лікування спостерігалось значуще поліпшення показників Ca<sup>++</sup>, вітаміну 25(OH)D та Mg, відносно референтних значень, а також констатовано достеменне зниження показників HbA<sub>1c</sub>, що сприятливо впливало на стан кісткової тканини за даними лабораторних показників, але ще не можуть бути дуже інформативними тому, що процес відновлення кісткової тканини є достатньо пролонгованим. Одночасно пацієнти відмічали покращення самопочуття, зменшення загальної слабкості, покращення якості життя в цілому.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і досягнуто нове вирішення актуального питання сучасної ендокринології, яке полягає у встановленні особливостей структурно-функціонального стану кісткової тканини, вмісту вітаміну 25(OH)D та Mg у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП, на підставі чого розроблено і впроваджено нову стратегію діагностики, обґрунтовано лікування ОПЗ у цієї категорії пацієнтів, спрямовані на покращення якості їх життя.

1. У обстежених пацієнтів із ЦД 2 типу та супутньою НАЖХП встановлено дефіцит вітаміну 25(OH)D одночасно з нормальним циркуляторним рівнем Ca та зниженим рівнем Ca<sup>++</sup>. Виявлена зворотня кореляційна залежність між рівнями вітаміну 25(OH)D та HbA<sub>1c</sub> (r = -0,397; p < 0,05) та прямий кореляційний зв'язок з функціональним станом печінки та коефіцієнтом де Рітиса (r = 0,358; p < 0,05).

2. Доведено, що у 24 % хворих на ЦД 2 типу та у 38,7 % хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП, відповідно, виявлено зниження показників денситометрії на підставі вимірювання стандартних зон осьового скелета, що свідчить про наявність ОПЗ. У пацієнтів із більшою тривалістю ЦД (більше або дорівнює 10 рокам) виявлені більше низькі значення МЩКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>, Т-критерію L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> та Т-критерію правої і лівої ШСК в порівнянні з особами з меншою тривалістю діабету ( $p < 0,02$ ).

3. У пацієнтів на ЦД 2 типу з НАЖХП з ОПЗ та без нього виявлено значуще зниження рівня Mg в порівнянні з хворими на ЦД 2 типу без НАЖХП ( $0,57 \pm 0,08$ ) та ( $0,71 \pm 0,03$ ) ммоль/л, відповідно, що засвідчує внесок саме НАЖХП у розвиток гіпомагніємії.

4. За допомогою адаптованого опитувальника для хворих на ЦД 2 типу встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу має місце середній ступінь ризику розвитку ОПЗ, а у пацієнтів, які страждають на ЦД 2 типу в сполученні з НАЖХП ступінь ризику розвитку ОПЗ – високий. Доведено, що при використанні опитувальника можливо попередити розвиток ОПЗ шляхом впливу на модифіковані фактори ризику його розвитку.

5. Обґрунтовано доцільність комплексного одночасного призначення препаратів магнію, вітаміну D, кальцію в добових дозах залежно від статі, віку, ступеню виявлених порушень та відхилень лабораторних показників хворим на ЦД 2 типу з ОПЗ для поліпшення стану кісткової тканини.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою попередження розвитку остеопоротичних змін у хворих на ЦД 2 типу слід використовувати «Тест-опитувальник для визначення ризику розвитку остеопорозу».

2. У пацієнтів, що хворіють на ЦД 2 типу з супутньою НАЖХП, слід визначати ІМТ, КА, рівень 25-гідроксихолекальциферолу та рівні АлАТ, Mg та Ca<sup>++</sup>.

3. Обґрунтовано доцільність комплексного призначення хворим на ЦД 2 типу з НАЖХП та ОПЗ: холекальциферол з рівнем вітаміну 25(OH)D від 10 до 20 нг/мл в добовій дозі 4000 МО; з рівнем 20-29 нг/мл – 2000 МО та препарати Ca (кальцій карбонат) – 2500 мг/доб і Mg (магній оротат) – 1000 мг/доб.

4. З метою ранньої діагностики ОПЗ у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП рекомендовано використовувати розроблений спосіб прогнозування ризику розвитку остеопоротичних змін у вищезазначеної когорти хворих.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта гиперпаратиреоза / Н. А. Кравчун, И. В. Чернявская, Ю. А. Титова, Т. И. Ефименко. *Клиницист*. 2015. Т. 9, № 4. С. 47-52. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

2. Тітова Ю. О., Кравчун Н. О. Діагностика та перебіг остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власні дані). *Пробл. ендокрин. патології*. 2017. № 3. С. 94-101. (Дисертантом проведено аналіз

літератури, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз лабораторного дослідження, статична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Тітова Ю. О., Кравчун Н. О. Особливості мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Пробл. ендокрин. патології*. 2018. № 1. С. 49-55. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, участь у обговоренні даних та формулюванні висновків).

4. Тітова Ю. О., Кравчун Н. О. Роль магнію в розвитку порушень кісткової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу. *East European Scientific Journal*. 2018. Vol. 6, № 34. С. 26-31. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, участь у обговоренні даних та формулюванні висновків).

5. Тітова Ю. О., Місюра К. В., Кравчун Н. О. Взаємозв'язок вітаміну D із компенсацією вуглеводного обміну в пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Міжнар. ендокринол. журн.* 2018. Т. 14, № 4. С. 36-40. (Дисертанту належить розробка ідеї і плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у статистичному аналізі та їх обговоренні, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).

6. Тітова Ю. О., Кравчун Н. О. Опитувальник щодо виявлення ранніх ознак остеопорозу у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2019. Т. 1 (148), № 1. С. 181-184. (Дисертантом особисто проведено опитування пацієнтів, статична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).

7. Titova Ju. A. Complex treatment of osteoporosis in patients with 2 type diabetes mellitus in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Пробл. ендокрин. патології*. 2019. № 1. С. 60-68.

8. Vaspin and clusterin role in pathogenesis of diabetes mellitus in obesity / I. Karachentsev, N. Kravchun, K. Misiura, M. Balukh, Y. Titova. *IDF 2017 Congress, Abu Dhabi, UAE, 4-8 December 2017*. P-0636. (Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз лабораторного дослідження, статична обробка отриманих даних).

9. Кравчун Н. О., Місюра К. В., Тітова Ю. О. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопорозу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки: пат. 138432 Україна. № u201905671 ; завл. 24.05.2019 ; опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22. 4 с. (Дисертантом запропоновано ідею, розроблено та оформлено патент, здійснено підготовку матеріалів до друку).

10. Кравчун Н. А., Чернявская И. В., Титова Ю. А. Патогенетическое обоснование применения витамина D<sub>3</sub> в эндокринологической практике : *Українська школа ендокринології : матеріали 62-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 7-8 червн. 2018 р.* Харків, 2018. С. 60-67. (Дисертантом проведено аналіз літератури, підготовлено тези до друку).

11. Кравчун Н. О., Тітова Ю. О. Дефіцит вітаміну D та метаболізм кісткової тканини при цукровому діабеті 2 типу. *Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань : матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, Львів, 31 трав. – 2 червн. 2018 р.* Львів, 2018. С 32-34. (Дисертантом здійснено набір матеріалу, проведено статистичний аналіз, узагальнення результатів та підготовлено тези до друку).

12. Titova Y., Misyura K. Content of vitamin D in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *XI Міжнародна наукова міждисциплінарна конференція молодих учених та студентів International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) : матеріали наук. міжнар. конф., Харків, 23-25 трав. 2018 р. X., 2018. С. 136-137. (Дисертантом проведена статистична обробка даних, проаналізовано результати, підготовлено тези до друку).*

13. Тітова Ю. О. Стан імунного статусу і мінерального обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу в сполученні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Ендокринна патологія у віковому аспекті : матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, Харків, 22-23 листоп. 2018 р. X., 2018. С. 110-111.*

14. Тітова Ю. О. Лікувальна тактика порушень кісткового метаболізму у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Медицина XXI століття : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 95-літньому ювілею Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харків, 23 листоп. 2018 р. X., 2018. С. 51-53.*

15. Тітова Ю. А. Применение опросника по раннему выявлению остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання) : матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, Харків, 29 лют.-1 берез. 2019 р. Харків, 2019. С. 122-123.*

## АНОТАЦІЯ

**Тітова Ю. О. Остеопороз у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки: оптимізація діагностики та обґрунтування лікування. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена актуальному питанню ендокринології, а саме, обґрунтуванню лікувальної тактики остеопорозу (ОПЗ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в сполученні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на підставі удосконалення ранньої діагностики остеопоротичних змін у вказаній категорії хворих. Встановлено особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини, вмісту метаболіту вітаміну D – 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D) та Mg у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП, на підставі чого науково обґрунтована та деталізована стратегія діагностики і лікування ОПЗ у цих хворих.

При вивченні ролі 25(OH)D в патогенезі хронічного системного запалення виявлено ознаки дефіциту рівня 25(OH)D одночасно з нормальним рівнем Ca та зниженим показником  $Ca^{++}$  у хворих на ЦД 2 типу з супутньою патологією печінки та доведена зворотня кореляційна залежність між рівнями 25(OH)D та  $HbA_{1c}$ . Одночасно знижений рівень 25(OH)D супроводжувався збільшенням показників трансаміназ і зниженням коефіцієнту де Рітиса. Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між показниками трансаміназ, що засвідчує роль 25(OH)D в патогенезі НАЖХП.

Верифіковано, що знижений рівень 25(OH)D у хворих на ЦД 2 типу з супутньою НАЖХП асоціюється зі зниженням рівня Mg. Спостерігався прямий кореляційний взаємозв'язок рівнів Mg та 25(OH)D у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП, одночасно з прямою кореляцією Ca, Ca<sup>++</sup> з рівнем 25(OH)D.

На підставі денситометричного вимірювання поперекового відділу хребта (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) та проксимального відділу обох стегон у 38,7 % хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП виявлено остеопоротичні зміни. У 24 % хворих на ЦД 2 типу спостерігалися ознаки остеопоротичних змін. Мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта (МЩКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), Т-критерій L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>, Т-критерій правої та лівої шийки стегнової кістки (ШСК) у пацієнтів із ЦД 2 типу з НАЖХП з більшою тривалістю ЦД були достеменно нижчими, в порівнянні з особами з меншою тривалістю діабету (p < 0,02).

Розроблені математичні моделі спрямовані на виявлення ризику розвитку ОПЗ у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП, які можуть бути доцільними для діагностики ОПЗ на підставі використання непрямих ознак, а також прогресування патологічного процесу з урахуванням прогностичного індексу, що, в свою чергу, дасть змогу поліпшити ризик-стратифікацію ОПЗ, своєчасно проводити терапію для запобігання прогресування ОПЗ і його ускладнень у осіб із ЦД 2 типу.

Продемонстровано ефективність одночасного призначення препаратів Mg, вітаміну D та Ca в добових дозах залежно від відхилень лабораторних показників хворим на ЦД 2 типу з НАЖХП та ОПЗ для поліпшення стану кісткової тканини.

Проведене дослідження розв'язує актуальне питання сучасної клінічної ендокринології: встановлення особливостей структурно-функціонального стану кісткової тканини; вмісту вітаміну 25(OH)D та Mg у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП, на підставі чого розроблено і впроваджено нову стратегію діагностики, обґрунтовано лікування ОПЗ у цієї категорії пацієнтів, спрямовані на покращення якості їх життя.

**Ключові слова:** остеопороз, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, показники мінерального обміну.

## АННОТАЦІЯ

**Титова Ю. А. Остеопороз у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени: оптимизация диагностики и обоснование лечения. - На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, 2020.

Диссертация посвящена актуальному вопросу эндокринологии, а именно, обоснованию лечебной тактики остеопороза (ОПЗ) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на основании усовершенствования ранней диагностики остеопоротических изменений у вышеупомянутой категории больных. Установлены особенности структурно-функционального состояния костной ткани, содержания метаболита

витамина D – 25-гидроксихолекальциферола (25(OH)D) и Mg у больных СД 2 типа с НАЖБП, на основании чего научно обоснована и детализированна стратегия диагностики и лечения ОПЗ у этих больных.

С помощью использования тест-опросника для определения риска развития ОПЗ установлено, что у лиц всех групп наследственная предрасположенность к развитию ОПЗ была почти одинаковой, но пациенты с СД 2 типа и НАЖБП и без нее имели большую склонность к травматизации в отличие от лиц без СД. Изменения антропометрических показателей чаще наблюдались у больных СД 2 типа с НАЖБП.

На основании оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в стандартных зонах осевого скелета с помощью денситометрии установлено значимое ухудшение состояния костной ткани у больных СД 2 типа в сочетании с НАЖБП и ОПЗ по сравнению с лицами без СД 2 типа и НАЖБП.

При изучении роли 25(OH)D в патогенезе хронического системного воспаления обнаружены признаки дефицита уровня 25(OH)D одновременно с нормальным уровнем Ca и пониженным показателем  $Ca^{++}$  у больных СД 2 типа с сопутствующей патологией печени и установлена обратная корреляционная зависимость между уровнями 25(OH)D и  $HbA_{1c}$ . Уровень последнего свидетельствовал о состоянии декомпенсации и субкомпенсации углеводного обмена, что в сочетании с НАЖБП и ОПЗ негативно влияет на содержание 25(OH)D, а в дальнейшем приводит и к ухудшению состояния костной ткани.

Одновременно сниженный уровень 25(OH)D сопровождался увеличением показателей трансаминаз и снижением коэффициента де Риттиса. Установлена обратная корреляционная связь между показателями трансаминаз, что доказывает роль 25(OH)D в патогенезе НАЖБП.

В результате исследования состояния липидного обмена выявленные изменения свидетельствуют о наличии атеросклеротических проявлений в группе больных СД 2 типа с НАЖБП с ОПЗ и без него, а на фоне вышеуказанных изменений также наблюдалось снижение уровня 25(OH)D.

Установлено, что пониженный уровень 25(OH)D у больных СД 2 типа с сопутствующей НАЖБП ассоциируется со снижением уровня Mg. По полученным в исследовании данным содержание Mg у больных СД 2 типа с НАЖБП и ОПЗ по сравнению с больными СД 2 типа с НАЖБП без ОПЗ составлял  $(0,57 \pm 0,08)$  и  $(0,71 \pm 0,03)$  ммоль/л, соответственно.

Наблюдалась прямая корреляционная взаимосвязь уровней Mg и 25(OH)D у больных СД 2 типа с НАЖБП, одновременно с прямой корреляцией Ca,  $Ca^{++}$  с уровнем 25(OH)D.

На основании денситометрического измерения поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_4$ ) и проксимального отдела обеих бедер у 38,7 % больных СД 2 типа с НАЖБП обнаружены остеопоротические изменения. У 24 % больных СД 2 типа обнаружены признаки остеопоротических изменений. МПКТ  $L_1-L_4$ , Т-критерий  $L_1-L_4$ , Т-критерий правой и левой ШБК у пациентов с СД 2 типа с НАЖБП с большим стажем СД были достоверно ниже, по сравнению с лицами с меньшей продолжительностью диабета ( $p < 0,02$ ).

По результатам анализа влияния сахароснижающей терапии на развитие



ОПЗ установлено, что у пациентов, получавших инсулинотерапию показатели Т-критерия были ниже, чем у больных, находившихся на таблетированных сахароснижающих препаратах. Анализируя данные о взаимосвязи между продолжительностью СД 2 типа в сочетании с НАЖБП и показателями денситометрии, доказано, что Т-критерий поясничного отдела позвоночника у пациентов СД 2 типа с НАЖБП с большей продолжительностью СД 2 типа был ниже по сравнению с лицами с меньшей длительностью заболевания.

В процессе проведения исследования были созданы математические модели прогнозирования развития ОПЗ, которые основаны на принципах бинарной регрессии, характеризуются достаточной чувствительностью, специфичностью и точностью. По значимым характеристикам логистической модели расчет прогноза развития ОПЗ при бинарной зависимой переменной (для двух групп) рекомендуется проводить по математической модели с использованием логистической регрессии.

Разработанные математические модели, направленные на выявление риска развития ОПЗ у больных СД 2 типа в сочетании с НАЖБП, могут быть целесообразны для диагностики ОПЗ на основании использования косвенных признаков, а также прогрессирования патологического процесса с учетом прогностического индекса, что, в свою очередь, даст возможность улучшить риск-стратификацию ОПЗ, своевременно проводить терапию для предотвращения прогрессирования ОПЗ и его осложнений у лиц с СД 2 типа.

Продемонстрирована эффективность одновременного назначения препаратов Mg, витамина D и Ca в суточных дозах в зависимости от пола, возраста, степени выявленных нарушений и отклонений лабораторных показателей больным СД 2 типа с ОПЗ для улучшения состояния костной ткани.

Проведенное исследование решает актуальный вопрос современной клинической эндокринологии: установление особенностей структурно-функционального состояния костной ткани; содержания витамина 25(OH)D и Mg у больных СД 2 типа с НАЖБП, на основании чего разработана и внедрена новая стратегия диагностики, обоснованно лечения ОПЗ у этой категории пациентов, направленные на улучшение качества их жизни.

**Ключевые слова:** остеопороз, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, показатели минерального обмена.

## ANNOTATION

**Titova Yu. A. Osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: optimization of diagnosis and justification of treatment. – The manuscript.**

Dissertation for a Candidate Degree in Medical Sciences in Specialty 14.01.14 – endocrinology. – State institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, 2020.

The dissertation is devoted to the urgent issue of endocrinology, namely the justification of the therapeutic tactics of osteoporosis (OP) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

based on the improvement of early diagnosis of osteoporotic changes in the aforementioned category of patients. The features of the structural and functional state of bone tissue, the content of 25(OH)D and Mg in patients with type 2 diabetes with NAFLD have been established, on the basis of which the diagnosis and treatment strategy for OP in these patients is scientifically substantiated and detailed.

When studying the role of 25(OH)D in the pathogenesis of chronic systemic inflammation, signs of a deficiency of 25(OH)D levels were found simultaneously with normal Ca and decreased  $\text{Ca}^{++}$  in patients with type 2 diabetes with comorbid liver pathology, and an inverse correlation was established between levels of 25(OH)D and  $\text{HbA}_{1c}$ . The level of the  $\text{HbA}_{1c}$  testified to a state of decompensation and subcompensation of carbohydrate metabolism, which in combination with NAFLD and OP can negatively affect the content of 25(OH)D, and subsequently lead to a deterioration of bone tissue. At the same time, a reduced level of 25(OH)D was accompanied by an increase in transaminases and a decrease in the de Rittis coefficient. An inverse correlation between transaminase indices was established, which proves 25(OH)D in the pathogenesis of NAFLD.

It was found that a lowered level of 25(OH)D in patients with type 2 diabetes with concomitant NAFLD is associated with a decrease in the level of Mg. A direct correlation between the levels of Mg and 25(OH)D was observed in patients with type 2 diabetes with NAFLD, simultaneously with a direct correlation of Ca,  $\text{Ca}^{++}$  with a level of 25(OH)D.

Based on densitometric measurements of the lumbar spine ( $L_1-L_4$ ) and the proximal part of both thighs, osteoporotic changes were detected in 38,7 % of patients with type 2 diabetes with NAFLD. In 24 % of patients with type 2 diabetes, signs of osteoporotic changes were found. BMD  $L_1-L_4$ , T-test  $L_1-L_4$ , T-test of right and left femoral neck in patients with type 2 diabetes with NAFLD with a long history of diabetes was significantly lower compared with individuals with a shorter duration of diabetes ( $p < 0,02$ ).

The developed mathematical models aimed at identifying the risk of developing OP in patients with type 2 diabetes combined with NAFLD may be useful for diagnosing OP using indirect signs, as well as the progression of the pathological process taking into account the prognostic index, which, in turn, will make it possible to improve the risk-stratification of OP, conduct timely therapy to prevent the progression of OP and its complications in people with type 2 diabetes.

The effectiveness of the simultaneous administration of Mg, vitamin D, and Ca preparations in daily doses depending on gender, age, the degree of revealed violations and laboratory deviations in patients with type 2 diabetes with OP to improve bone tissue is demonstrated.

The study solves the urgent issue of modern clinical endocrinology: establishing the features of the structural and functional state of bone tissue; the content of vitamin 25(OH)D and Mg in patients with type 2 diabetes with NAFLD, on the basis of which a new diagnostic strategy has been developed and introduced, it is reasonable to treat OP in this category of patients, aimed at improving their quality of life.

**Key words:** osteoporosis, type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, indicators of mineral metabolism.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ЗХС	– загальний холестерин
ІМТ	– індекс маси тіла
КА	– коефіцієнт атерогенності
ЛФ	– лужна фосфатаза
МЦКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
ОПЗ	– остеопороз
ТГ	– тригліцериди
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД	– цукровий діабет
ШСК	– шийка стегнової кістки
25(ОН)D	– метаболіт вітаміну D – 25-гідроксихолекальциферол
$\beta$ -ЛП	– $\beta$ -ліпопротеїди
Са	– кальцій
Са <sup>++</sup>	– кальцій іонізований
НbA1c	– глікований гемоглобін
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	– поперекові відділи хребта
Mg	– магній
SD	– середньоквадратичне відхилення