

КІСТКОВИЙ МЕТАБОЛІЗМ У РАЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ: ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРЯ-КЛІНІЦИСТА ЧАСТИНА 1

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Крихкість кісток дедалі частіше розглядають як ускладнення цукрового діабету (ЦД) 1-го та 2-го типів, але проведення клінічних досліджень із цього питання є складним через гетерогенність діабетичної остеопатії та відсутність докладних даних щодо стану кісток у цих пацієнтів. Водночас ризик переломів і асоційована з ними смертність у осіб із ЦД є підвищеними.

Оцінка стану скелета за наявності ЦД має певні обмеження: зокрема, визначення мінеральної щільності кісткової тканини та калькулятори ризику переломів недооцінюють асоційований з кістковою тканиною ризик у цих пацієнтів. Метаболічні чинники, що впливають на стан кісток, охоплюють гіперглікемію, гіперінсулінемію й ожиріння. Цим чинникам властиві численні, подекуди суперечливі впливи на стан клітин кісткової тканини, її структуру та судини. Крім того, певні чинники, пов'язані з діабетом, зокрема його тривалість, рівень глікемічного контролю, судинні ускладнення та приймання медикаментів, можуть безпосередньо впливати на втрату кісткової маси й ризик переломів. У зв'язку з цим при оцінюванні стану кісток у осіб із ЦД слід застосовувати підхід, орієнтований на діабет (рис. 1).

РИЗИК ПЕРЕЛОМІВ У РАЗІ ДІАБЕТУ

Метааналізи виявили підвищений ризик будь-яких переломів за наявності будь-якого типу ЦД порівняно з відсутністю діабету, причому найвищий ризик спостерігався при ЦД 1-го типу. У разі ЦД 1-го типу особливо високим є ризик переломів стегна (відносний ризик (ВР) 6,3-6,7), хоча також зростає ризик переломів хребта (ВР 1,5-2,9) та інших позахребетних переломів (ВР 3,3).

Дані щодо ЦД 2-го типу є суперечливими. Метааналізи вказують на підвищений ризик будь-яких переломів порівняно з відсутністю діабету (ВР 1,2), особливо переломів стегна (ВР 1,3-2,1). Проте результати окремих досліджень менш узгоджені: в деяких з них переломи стегна на тлі ЦД трапляються

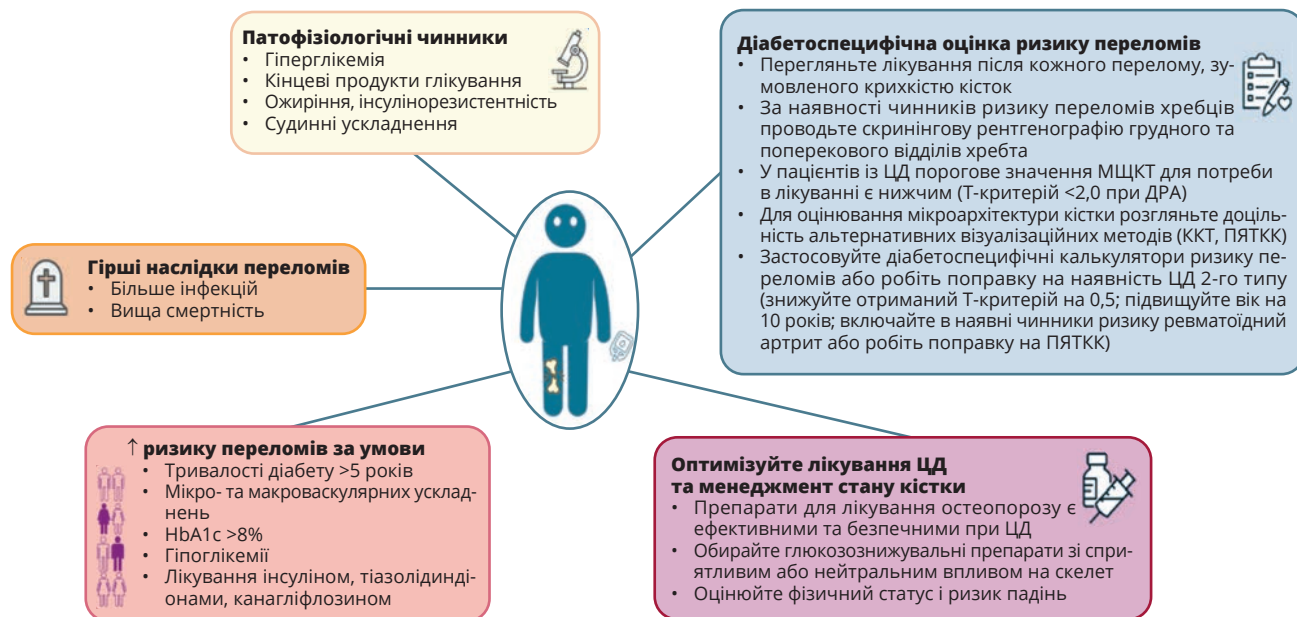


Рис. 1. Кістковий метаболізм у пацієнтів із ЦД: посібник лікаря-клініциста для розуміння взаємозв'язку між діабетом і станом кістки

Примітки. МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини; ДРА – двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія; ККТ – кількісна комп'ютерна томографія; ПЯТКК – показник якості трабекулярної кісткової тканини.

частіше, а в інших – ні. Підвищений ризик може спостерігатися лише в певних груп пацієнтів із ЦД 2-го типу, зокрема тих, хто отримує інсулін, має коротку або значну (за різними даними) тривалість хвороби, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) <7% чи, навпаки, >9%.

Досліджень, які оцінюють переломи в інших локалізаціях, іще менше. Показано, що переломи ребер, плечової кістки та дистальних відділів ноги/гомілки частіше трапляються при ЦД 2-го типу, ніж за його відсутності. Водночас ризик перелому зап'ястя на тлі ЦД 2-го типу може не підвищуватися, всупереч результатам метааналізу, на які могло вплинути одне дослідження «випадок – контроль». Ризик переломів хребців на тлі ЦД 2-го типу також видається підвищеним, хоча деякі дослідження не виявили відмінностей порівняно з особами без діабету, особливо серед чоловіків.

У найновішому метааналізі F. Kogonani та співавт. (2019) ЦД 2-го типу асоціювався з підвищеним ризиком переломів хребців (відношення шансів (ВШ) 1,55; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,04-2,31). Своєю чергою, наявність перелому хребців асоціювалася з підвищеним ризиком позахребетних переломів і смертністю. Попри загальну значущу асоціацію між ЦД 2-го типу та підвищеним ризиком переломів хребців у цьому метааналізі, в 5 з 11 проаналізованих досліджень такої відмінності не спостерігалось. Ця невідповідність може бути зумовлена особливостями діагностики переломів хребців: відсутність системного рентгенологічного скринінгу могла призвести до недооцінювання ризику таких переломів у осіб без діабету та переоцінювання – в пацієнтів із ЦД. Крім того, з 5 проаналізованих популяційних когортних досліджень вибула значна кількість учасників, що могло призвести до недооцінювання частоти нових переломів хребців. Зважаючи на високу частоту недіагностованих переломів хребта та їхній несприятливий вплив на загальний стан здоров'я, в пацієнтів із ЦД 2-го типу доцільними є проведення рутинної рентгенографії хребта й активний контроль стану кісткової тканини.

Отже, ризик переломів за наявності ЦД, особливо 2-го типу, є неоднорідним і варіює залежно від локалізації ураження. Оскільки спеціальних проспективних досліджень, що оцінюють ризик переломів у осіб із ЦД, не проводилося, клінічна характеристика учасників є обмеженою, а методи виявлення переломів та їхня анатомічна локалізація визначаються основною метою дослідження. Наприклад, переломи стегна вивчалися найчастіше, оскільки їх відносно легко виявити за допомогою різних реєстрів і баз даних. Однак більшість переломів трапляється в периферичних ділянках

скелета й асоціюється з окремими чинниками ризику (наприклад, ожирінням і молодшим віком), що може бути значущим і для осіб із ЦД. Відповідно, для повного розуміння впливу діабету на ризик переломів потрібно забезпечити належний облік переломів у всіх анатомічних зонах у пацієнтів як із ЦД, так і без нього.

Крім того, клінічні характеристики, пов'язані з діабетом, впливають на ризик переломів, тому ключовим для розуміння впливу діабету на кісткову тканину є правильний вибір когорти дослідження. У дослідженні Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES) ЦД 2-го типу (медіана тривалості хвороби – 6,3 року, 17% пацієнтів отримували інсулінотерапію) не був пов'язаний з підвищеним ризиком переломів у будь-якій локалізації протягом медіани спостереження 13 років. Аналогічно у шведському когортному дослідженні, де 580 127 учасників із ЦД 2-го типу були зіставлені в співвідношенні 1:1 з контрольною популяцією, ЦД 2-го типу був пов'язаний лише з незначним підвищенням ризику будь-яких переломів (скореговане відношення ризиків (СВР) 1,07; 95% ДІ 1,05-1,08) і переломів стегна (СВР 1,11; 95% ДІ 1,09-1,14). Частка ризику, зумовлена наявністю ЦД 2-го типу, становила <0,1%. Істотне (>20%) підвищення ризику спостерігалось в пацієнтів із ЦД 2-го типу з низьким індексом маси тіла (<25 кг/м²), тривалістю діабету ≥15 років, інсулінотерапією та відсутністю фізичної активності. Загалом у цій когорті з відносно легкою формою діабету спостерігалось мінімальне загальне підвищення ризику переломів, що узгоджується з результатами DOES.

Ці результати підкреслюють неоднорідність даних щодо стану скелета та ризику переломів у разі ЦД 2-го типу, а також важливість докладної характеристики популяцій досліджень для коректної інтерпретації й узагальнення отриманих результатів.

СМЕРТНІСТЬ ПІСЛЯ ПЕРЕЛОМІВ ЗА НАЯВНОСТІ ЦД

Важливим є те, що наслідки переломів у пацієнтів із ЦД є тяжчими, ніж у осіб без цієї хвороби. Дані щодо наслідків переломів виключно при ЦД 1-го типу обмежені, що зумовлено невеликою кількістю учасників із цим типом діабету та неможливістю виокремлення груп із ЦД різних типів, оскільки більшість досліджень аналізують усіх пацієнтів з діабетом сукупно.

У ретроспективному когортному дослідженні, що вивчало наслідки переломів протягом 30 днів після події, ЦД (3,1% – 1-го типу, 30,3% – 2-го типу) був пов'язаний з підвищеним ризиком смерті, септицемії, тяжких ранових інфекцій та інфекцій

сечовивідних шляхів. Серед пацієнтів із ЦД підвищені показники смертності асоціювалися з підвищеним рівнем глюкози (ВШ 1,61) та наявністю ЦД 1-го типу (ВШ 1,93).

У загальній популяції смертність після перелому стегна й так є високою, але за наявності ЦД 2-го типу цей показник іще більше зростає, що підтверджується більшістю досліджень. Дані щодо смертності після переломів у відмінних від стегна ділянках є обмеженими. Два дослідження виявили підвищення смертності в пацієнтів із ЦД 2-го типу після переломів у будь-якій зоні скелета.

У дослідженні DOES ризик смерті після будь-якого перелому на тлі ЦД 2-го типу був підвищеним (BP 2,62) протягом 13 років. Поєднання перелому та ЦД 2-го типу підвищувало смертність більше, ніж сума цих чинників ризику, взятих окремо, причому основним чинником підвищеного ризику була саме смертність, пов'язана з переломами, а не з діабетом. Серед осіб із ЦД 2-го типу смертність була підвищеною навіть після переломів, які не стосувалися стегна чи хребта (BP 2,42), що має велике клінічне значення, оскільки >50% усіх переломів трапляється не в стегні та хребті. Більша тривалість ЦД 2-го типу (>5 років) була пов'язана з підвищеним ризиком смерті (BP 2,55-2,96 залежно від локалізації перелому), а використання інсуліну асоціювалося зі статистично недостовірним підвищенням ризику смерті, що, ймовірно, пояснюється невеликою кількістю учасників у цій групі.

МЕХАНІЗМИ ПІДВИЩЕННЯ СМЕРТНОСТІ ПІСЛЯ ПЕРЕЛОМІВ У РАЗІ ЦД

Механізми, що зумовлюють підвищення смертності після переломів у осіб із ЦД, залишаються нез'ясованими. У загальній популяції зумовлені крихкістю кісток переломи в будь-якій локалізації також асоціюються зі значним ризиком смерті, причому цей ризик залежить від місця перелому та наявності супутніх захворювань.

Оскільки ЦД 2-го типу являє собою хронічне запальне захворювання, котре супроводжується численними ускладненнями з боку органів-мішеней і зниженням функціонального статусу, погіршення стану пацієнта після перелому, особливо за умови поганого попереднього стану (наприклад, наявності судинних ускладнень або високого рівня глюкози), може спричинити передчасну смерть.

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПОВ'ЯЗАНІ З КРИХКІСТЮ КІСТОК У РАЗІ ДІАБЕТУ

Епідеміологічні дослідження дали змогу виявити клінічні характеристики діабету, що асоціюються з підвищеним ризиком переломів (рис. 2). Однак дотепер не було проведено жодних проспективних досліджень, головною метою яких було би визначення предикторів переломів, пов'язаних

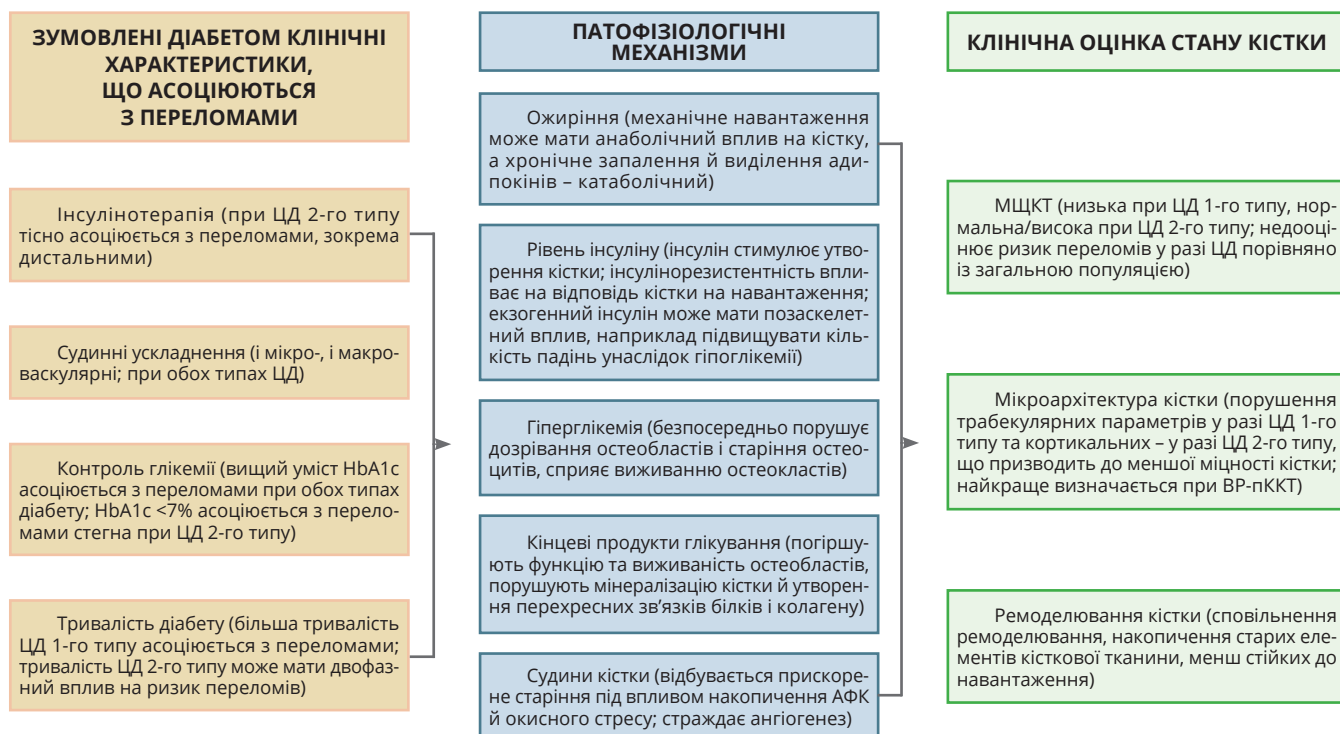


Рис. 2. Узагальнення клінічних особливостей і патофізіології крихкості кісток у разі ЦД

Примітки. АФК – активні форми кисню; ВР-пККТ – високороздільна периферична кількісна комп'ютерна томографія.

із ЦД. Через це незалежний внесок багатьох взаємопов'язаних чинників залишається складним для оцінювання.

При ЦД 1-го типу підвищений ризик переломів асоціюється з мікросудинними ускладненнями, підвищеним рівнем HbA1c та значною тривалістю хвороби. Крім того, з підвищеним ризиком переломів також пов'язана наявність серцево-судинних захворювань, особливо в літніх людей із тривалим перебігом ЦД 1-го типу.

При ЦД 2-го типу на ризик переломів також впливають тривалість хвороби, підвищений рівень HbA1c та мікросудинні ускладнення, однак результати досліджень щодо рівня глюкози є суперечливими. Виявлено, що підвищений ризик переломів стегнової кістки спостерігається також у людей з низьким рівнем глюкози (HbA1c <6,5-7%). Можливим поясненням цього J-подібного зв'язку між рівнем глюкози та ризиком переломів є те, що симптоматична гіпоглікемія зумовлює падіння. Зокрема, стабільна асоціація інсулінотерапії з підвищеним ризиком переломів може бути пов'язана з гіпоглікемією.

Значним обмеженням у розумінні пов'язаних із ЦД чинників, які підвищують ризик переломів, є часта наявність кількох таких чинників у однієї людини, що складно врахувати в неперспективних клінічних дослідженнях. Наприклад, у пацієнтів із ЦД 2-го типу та вищими рівнями глюкози частіше відзначаються судинні ускладнення й потреба в інсулінотерапії, а судинні ускладнення (нейропатія, ретинопатія) можуть бути пов'язані з падіннями. Дослідження, в яких кінцевою точкою виступають переломи, зазвичай не передбачають ґрунтовної метаболічної характеристики учасників, що обмежує можливість вивчення впливу окремих метаболічних чинників на ризик перелому.

Додатковий аналіз результатів дослідження FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) виявив незалежні асоціації між будь-яким переломом і наявністю макросудинного захворювання та рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності в чоловіків, між будь-яким переломом і наявністю нейропатії в жінок і між будь-яким переломом та інсулінотерапією в обох групах

за статтю. Хоча при проведенні однофакторного аналізу тривалість діабету та рівень HbA1c були пов'язані з переломами, цей зв'язок утратив значущість у ході багатофакторного аналізу. Це свідчить про те, що тривалість діабету та рівень HbA1c можуть бути лише свідченням складнішого перебігу ЦД 2-го типу. Поділ на проксимальні (переломи стегна/хребців і ділянок ліктьового й колінного суглобів) і дистальні переломи виявив, що дистальні переломи асоціювалися з мікросудинними захворюваннями й інсулінотерапією, а проксимальні переважно були пов'язані з віком. Загалом результати цього дослідження підкреслили кілька важливих аспектів. По-перше, зв'язок переломів із судинними захворюваннями (незалежний від тривалості діабету чи рівня глюкози) свідчить про те, що крихкість кісток спричиняють прискорене старіння та накопичення кінцевих продуктів глікування (аналогічно до їхнього впливу на судини), а не сама кумулятивна гіперглікемія. По-друге, стабільна асоціація інсулінотерапії з переломами, навіть після корегування за низкою чинників, указує на те, що головну роль у цьому зв'язку відіграє сам інсулін, а не складний перебіг ЦД 2-го типу. Оскільки інсулін є остеонаболічним, а його дефіцит у разі ЦД 1-го типу впливає на пікову кісткову масу, несприятливий вплив інсулінотерапії може бути пов'язаний з гіпоглікемією та падіннями. По-третє, відмінності в чинниках ризику для проксимальних і дистальних переломів свідчать про те, що діабет вираженіше впливає на дистальні переломи, ймовірно, внаслідок підвищеного ризику падінь, тоді як проксимальні переломи більшою мірою залежать від традиційних чинників ризику переломів, пов'язаних з остеопорозом.

Погіршення функціонального стану, включно зі старечою астеною, падіннями та зниженням/відсутністю фізичної активності, асоціюється з підвищеним ризиком переломів у осіб із ЦД 2-го типу. Це підкреслює важливість урахування не тільки кісткових, але й позакісткових чинників ризику переломів. Існує потреба в подальших дослідженнях, які враховуватимуть вплив гіпоглікемії, падінь і загального фізичного стану на ризик переломів у конкретних ділянках скелета.

Література

Sheu A., White C.P., Center J.R. Bone metabolism in diabetes: a clinician's guide to understanding the bone-glucose interplay. *Diabetologia*. 2024; 67: 1493-1506. doi: 10.1007/s00125-024-06172-x.