

Сучасні аспекти діагностики у пацієнтів з ожирінням і остеоартритом: фокус на метазапалення та рівень вітаміну D.

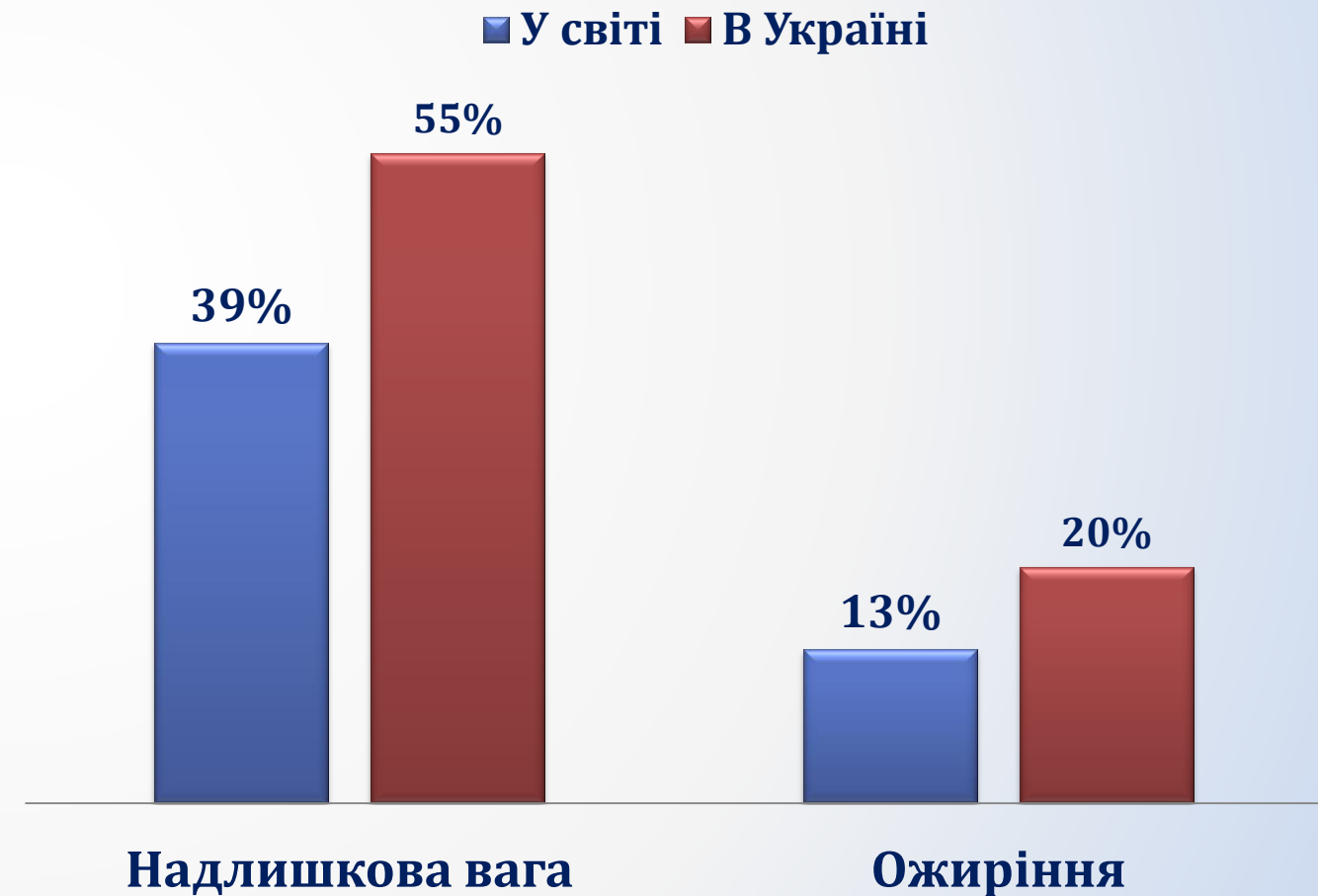
Голубкіна Є. О. , асистент кафедри внутрішньої медицини
Харківський національний університет
імені В.Н.Каразіна
Медичний факультет
Кафедра внутрішньої медицини



Вступ

- Ожиріння (Ож) є глобальною проблемою сучасної медицини насамперед завдяки його невпинно зростаючій розповсюдженості та гетерогенності клінічних проявів.
- Ож розцінюється як один з найбільш важливих чинників ризику розвитку та прогресування остеоартриту (ОА), що пов'язано як із посиленням механічним навантаженням на суглоби, так і з роллю медіаторів запалення і гормонів, які продукує жирова тканина.

Розповсюдженість ожиріння і надлишкової ваги, 2016р.



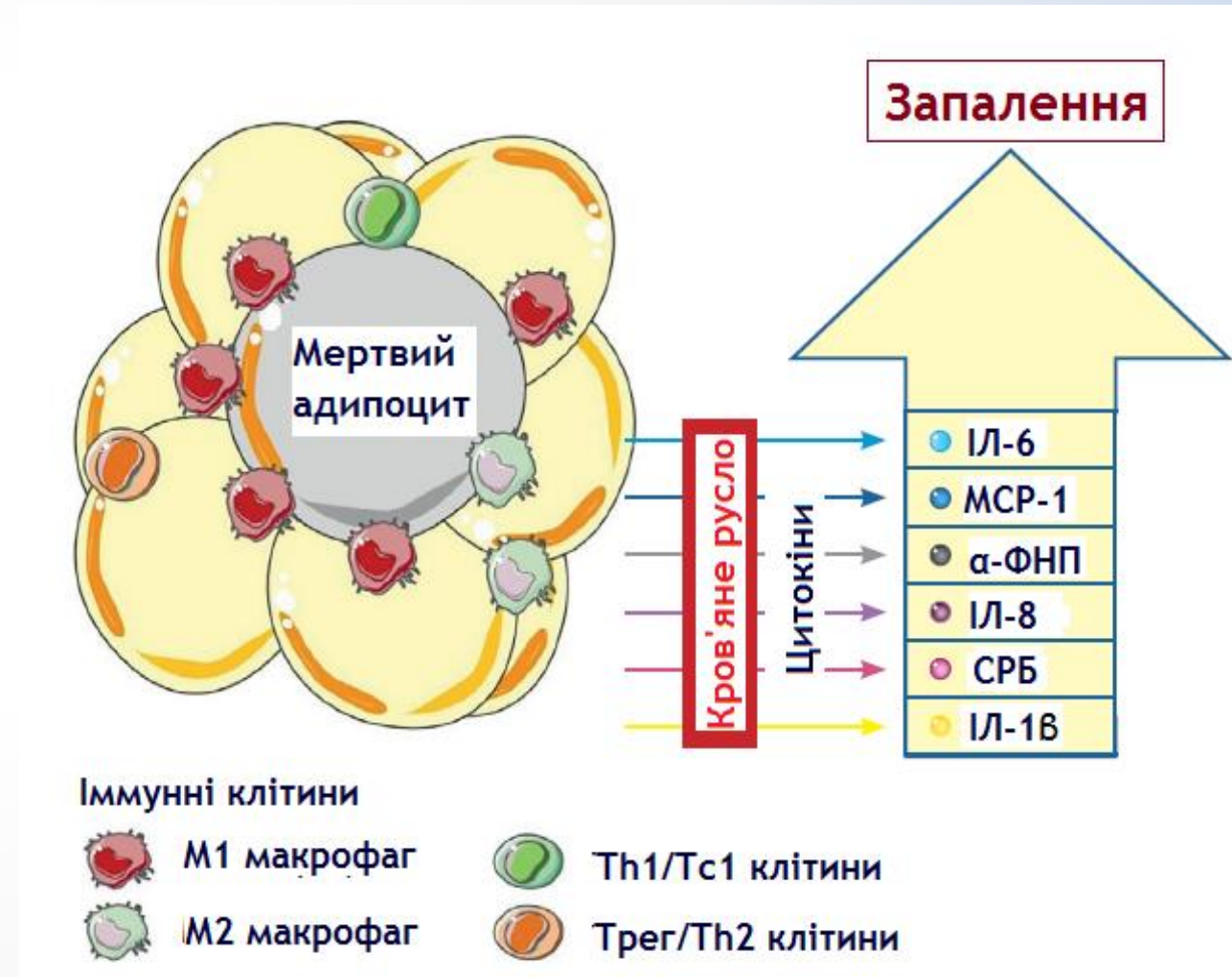
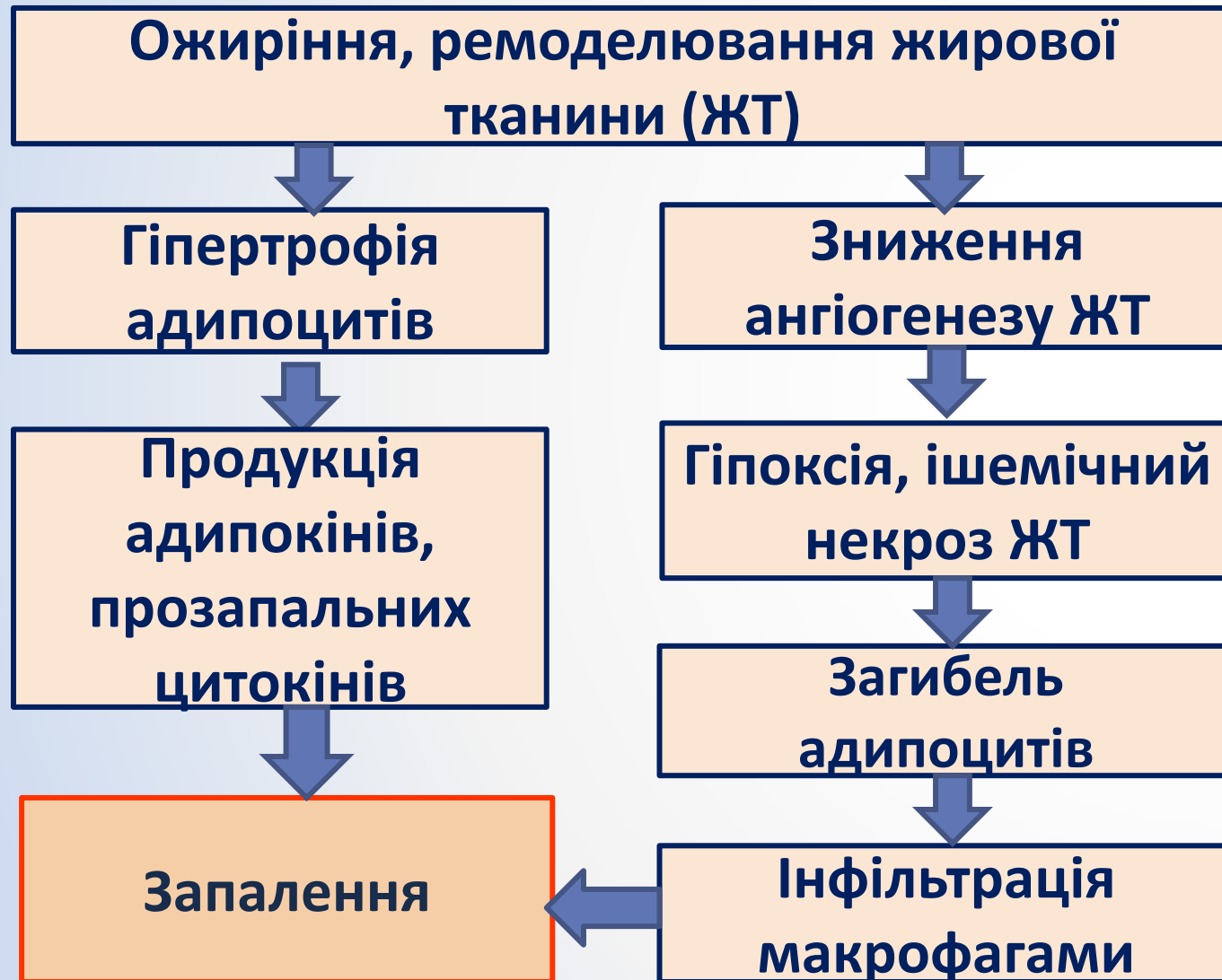
Гетерогенність Ож

- Ожиріння часто поєднується з метаболічним синдромом (МС) - так зване метаболічне ожиріння або **метаболічно нездорове ожиріння (МНЗО)**.
- Однак у деяких пацієнтів метаболічні порушення відсутні, що дало змогу виділити особливий тип ожиріння – **метаболічно здорове ожиріння (МЗО)**.
- МЗО характеризують такі особливості: менший розмір адипоцитів порівняно з МНЗО, а також переважання підшкірного жиру над вісцеральним та ектопічним. Іншим фактором є низький рівень маркерів запалення у МЗО: СРБ, фактора некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну.
- Стійкість фенотипу МЗО і умови формування «більш здорового» метаболічного профілю у пацієнтів з Ож є предметом багатьох досліджень. Так, було виявлено, що МЗО часто має транзиторний характер з подальшим виникненням метаболічних порушень та розвитком МНЗО.

Остеоартрит і ожиріння

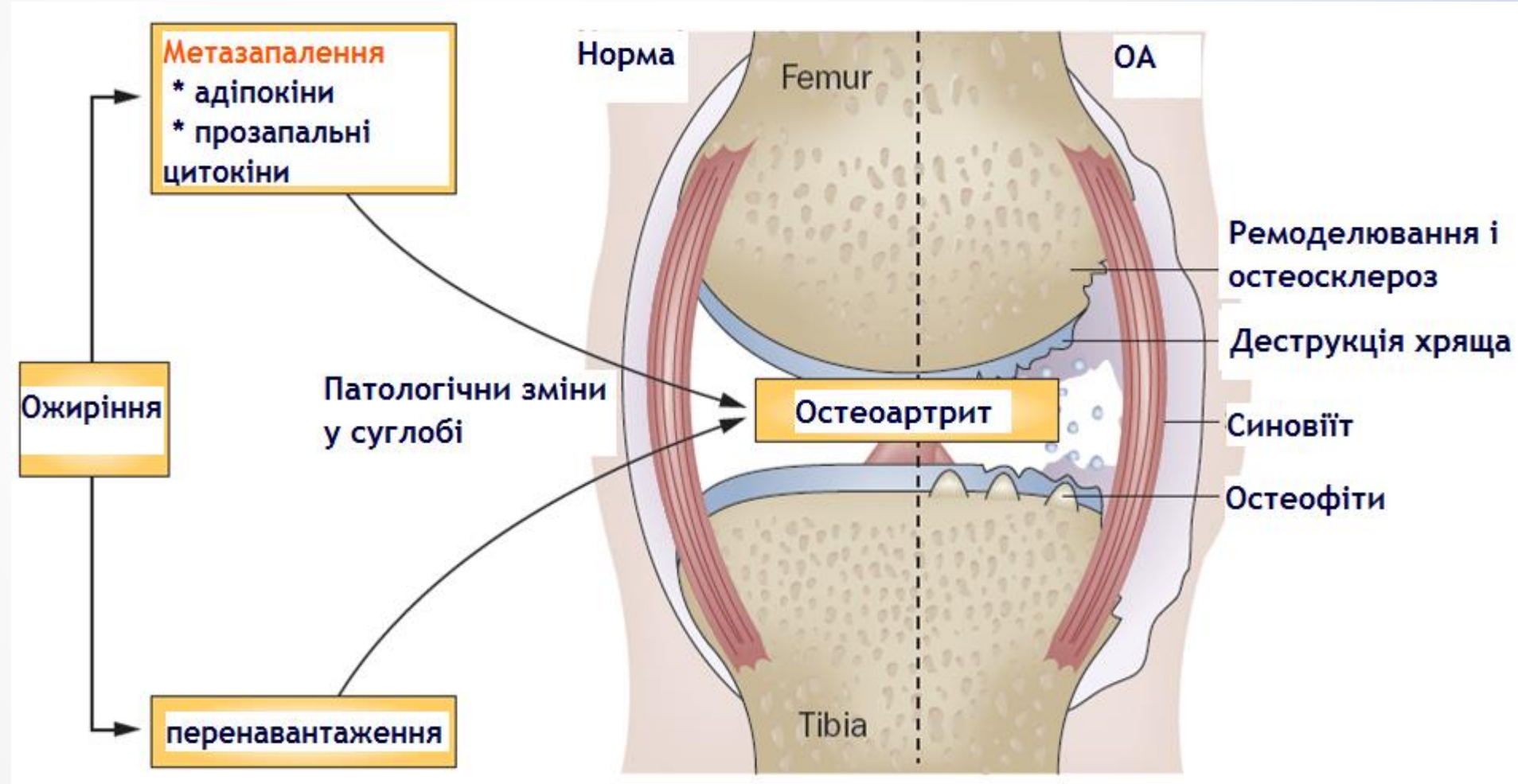
- Згідно з дослідженнями ризик розвитку ОА зростає на 35% зі збільшенням ІМТ на 5 кг/м²
- Наявність складових МС (вісцерального ожиріння, дисліпідемії та інсулінорезистентності) як є факторами, що призводять до розвитку так званого «**метазапалення**» (**metaflammation**) – низькорівневого хронічного запалення, яке є тригером патологічних змін у суглобах, а також впливає на прогресування ОА. Асоціація МС з ОА призводить до погіршення функціональних можливостей суглобів, а також посилення больового синдрому.
- У пацієнтів з Ож відзначається не тільки ураження так званих навантажувальних суглобів, наприклад, колінних та кульшових, але і суглобів іншої локалізації. Так, у пацієнтів з Ож ризик ОА кистей підвищений у 2 рази порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла, що підтверджує роль запальних та метаболічних факторів у формуванні ОА.

Механізм метазапалення



Патогенетичні фактори ОА

- Запальну теорію розвитку ОА також підтверджує наявність синовііту у пацієнтів з ОА.
- В останніх дослідженнях підкреслюється роль синовііту та хронічного запалення як важливих складових патогенезу ОА



Лабораторна діагностика ОА

Остеоартрит може протікати без змін у лабораторних аналізах, у випадку реактивного синовііту можливе підвищення ШОЕ та гострофазових білків (у тому числі СРБ).

Залежність результату вимірювання від:	СРБ	ШОЕ
Віку, полу пацієнтів	Ні	Так
Температури	Ні	Так
Паління	Ні	Так
Ліків (саліцилати, стероїди)	Ні	Так
Вагітності	Ні	Так
Рівня білків плазми	Ні	Так
Стану еритроцитів (їх кількість, форма, агрегація)	Ні	Так

С реактивний білок (СРБ)

- Визначення: СРБ є мультифункціональним гострофазовим білком, що грає важливу роль у процесах запалення, захисті від чужорідних агентів та в аутоімунних реакціях.
- Застосування: для моніторингу та контролю ефективності лікування бактеріальних та вірусних інфекцій, хронічних запальних, онкологічних захворювань, ускладнень в хірургії та ін.
- Особливості СРБ:
 - ступінь підвищення СРБ залежить від причини запального процесу.
 - високий рівень кореляції концентрації СРБ з тяжкістю захворювання та із його стадією.
- Метод визначення: радіальна імунодифузія, імунотурбидиметрія та нефелометрія

СРБ при різних захворюваннях

Рівень СРБ	Патологія
10-30 мг/л	• вірусні інфекції • хронічні захворювання з млявим перебігом, деякі системні ревматичні захворювання • метастази пухлин
40-100 мг/л іноді до 200 мг/л	• бактеріальні інфекції • загострення деяких хронічних запальних захворювань (наприклад, ревматоїдного артриту та ін.) • пошкодження та некроз тканин (хірургічні операції, гострий інфаркт міокарда)
300 мг/л і більше	• важкі генералізовані інфекції • великі опіки • сепсис

Відкриття нових аспектів діагностики

- Новий етап у діагностиці хронічних захворювань - перехід від аналізів, спрямованих на постановку діагнозу до тестів, призначених для кількісної оцінки ризику виникнення та розвитку захворювань, поки вони ще на субклінічній безсимптомній стадії.
- Клініко–лабораторний показник – **hsCRP або high sensitive CRP**
- Метод визначення: високочутлива (hs – high sensitive) імунотурбідиметрія з латексним посиленням, **чутливість методу більша у 10 разів у порівнянні із класичним методом** визначення рівню CRP
- Нижня межа значень: 0,05-0,5 мг/л.

Роль hsCRP

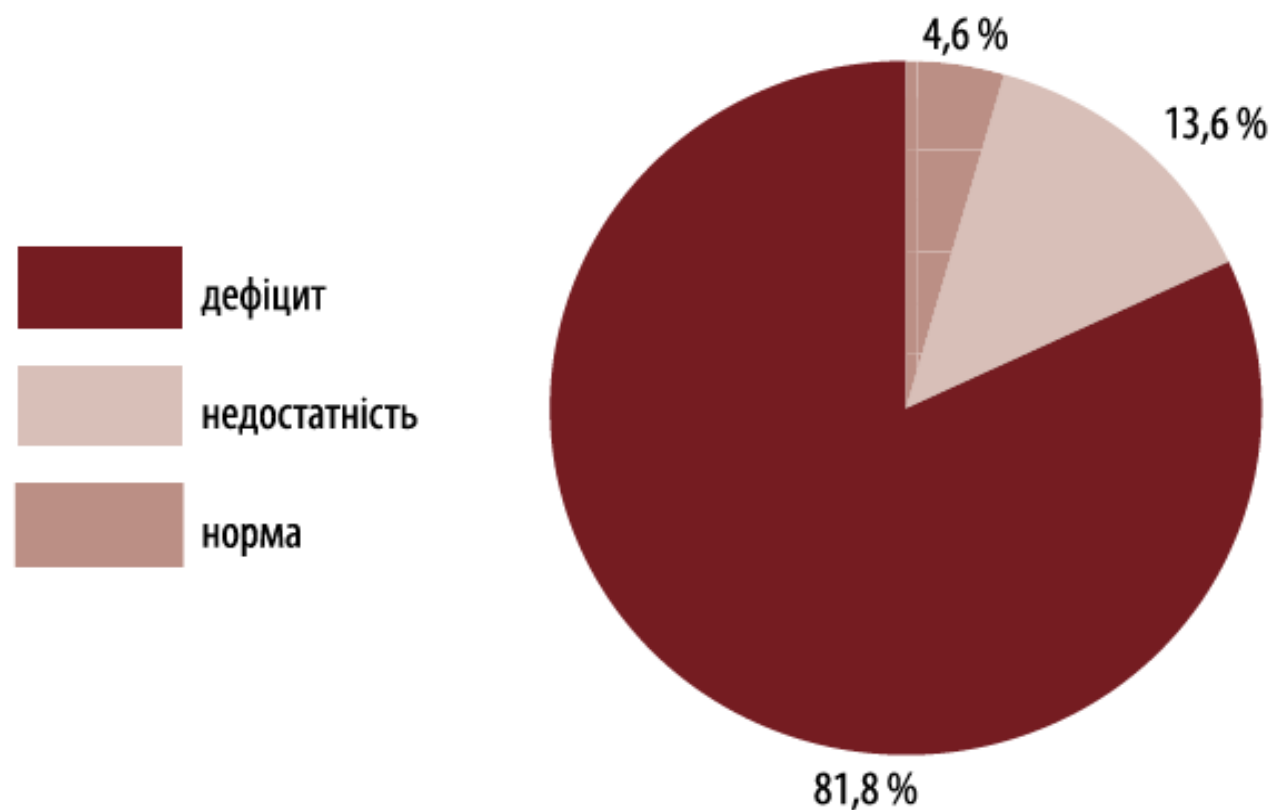
- Численними дослідженнями доказано, що метазапалення, яке виявляється за допомогою підвищених рівнів hsCRP пов'язане з початковими стадіями розвитку атеросклерозу та прогнозує ризик: гострого інфаркту міокарда, мозкового інсульту, раптової серцевої смерті в осіб, які не страждають серцево-судинними захворюваннями.
- У дорослих пацієнтів з МС ризик мати hsCRP вище 3,0 мг/л – у 4 рази вищий, ніж у здорових осіб.
- Підвищені рівні hsCRP спостерігаються у хворих з ОА, їх підвищення асоціюється з вираженістю больового синдрому та функціональної недостатності суглобів.

Референсні значення hsCRP та оцінка ризику атеротромботичних подій

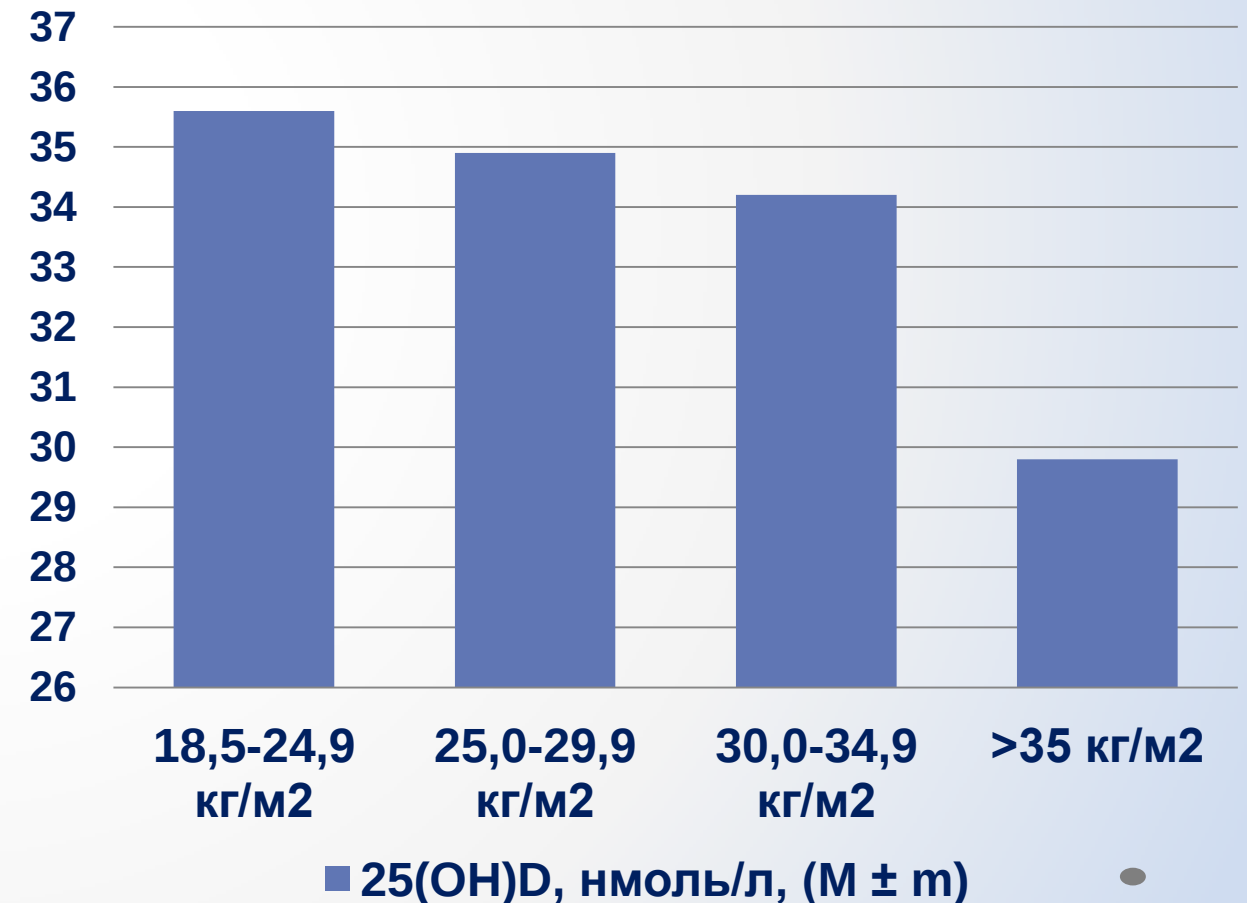
hsCRP	Ризик
<1 мг/л	низький
1–3 мг/л	середній
>3 мг/л	високий

Вітамін D: епідеміологія

Частота дефіциту та недостатності вітаміну D серед населення України, 2013



Статус вітаміну D у залежності від ІМТ у населення України, 2013 р.



Вітамін D : характеристика

- Вітамін D є похідним секостероїдів, відноситься до групи жиророзчинних вітамінів.
- Вітамін D надходить в організм у метаболічно неактивній формі і має специфічні рецептори (VDR) , що локалізовані більш ніж у 40 тканинах організму людини, демонструючи таким чином властивості гормону.
- Існують 2 основні форми вітаміну D: D2 або ергокальциферол (рослинного походження, міститься у харчових добавках, препаратах) та D3 або холекальциферол синтезується у шкірі під дією сонячного опромінення (ультрафіолету) та поступає з їжею.
- Гормональну активність має двічі гідроксильована форма вітаміну D – кальцитріол (1,25(OH) дигідроксівітамін D).



Ефекти вітаміну D

Кісткові

- Підвищує всмоктування кальцію в тонкому кишківнику
- Посилює реабсорбцію кальцію
- Пригнічує секрецію паратгормону
- В разі необхідності активізує кісткову резорбцію

Позакісткові

- Регулює метаболізм кальцію в м'язовій тканині, контролюючи скорочення та розслаблення м'язів (м'язова сила)
- Регулює активність РААС, знижує секрецію реніна, інгибує проліферацію гладком'язових клітин судин – зменшення ризику АГ, ЦД (протективна роль)
- Нейропротекторна дія (має антиоксидантний вплив на нейрони,)
- Імуномодуюча дія
- Антипроліферативна, протипухлинна дія

Вітамін D при ожирінні

- Згідно з дослідженнями підвищення ІМТ на 1кг/м² пов'язано зі зниженням сироваткового рівня 25(OH)D на 1,15%.
- Вітамін D має інгібуючі властивості щодо надмірного накопичення жирової тканини (ліпідів), гіпертрофії адипоцитів та розвитку запалення. Існує зворотний зв'язок між рівнями 25(OH)D₃ та маркерами запалення (у тому числі із СРБ та ІЛ-6, ІЛ-1 β).
- Дефіцит вітаміну D стійко асоціюється з МС та його компонентами: інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2 типу, а також дисліпідемією.
- у пацієнтів із МЗО звичайно спостерігається вищий рівень концентрації вітаміну D, ніж у пацієнтів із МНЗО, що свідчить про протективну роль вітаміну D щодо метаболічних порушень.

Вітамін D при ОА

- Дефіцит вітаміну D сприяє прогресуванню ОА та пов'язаний з більш вираженим больовим синдромом.
- Суглобовий хрящ є мішенню вітаміну D. В експериментальних дослідженнях виявлено, що у разі ОА дефіцит вітаміну D призводить до підвищеної експресії хондроцитами VDR, у таких ділянках порушується біосинтез колагену, протеогліканів, має місце підвищення матриксних металопротеїназ, що супроводжується ерозією суглобового хряща.
- Дефіцит вітаміну D призводить до нівелювання його протизапальних властивостей та потенціювання метазапалення – більший ризик виникнення МС або посилення проявів існуючого МС, що у свою чергу сприяє прогресуванню ОА.
- Також при дефіциті вітаміну D у поєднанні з ОА спостерігається м'язова слабкість, що призводить до зменшення стабілізації уражених суглобів та посилення функціональної недостатності.

Визначення вітаміну D

- **Показник: 25(OH)D** у сироватці крові (відображає сумарну кількість вітаміну D, виробленого в шкірі та одержуваного з харчових продуктів та харчових добавок)
- Період напіврозпаду в крові – близько 15 днів.
- **Визначення кальцитріолу 1,25(OH)2D** є обмеженим у зв'язку з коротким періодом напіврозпаду у крові (4-15 годин), а також через те, що його концентрація регулюється паратиреоїдним гормоном, кальцієм та фосфором. Концентрація 1,25(OH)2D у сироватці крові зазвичай не знижується до тих пір, поки дефіцит вітаміну D не досягне критичних значень
- Розрахунок співвідношення 25(OH)D/1,25(OH)2D3 може використовуватись для оцінки ефективності гідроксилування вітаміну D.



Рівні вітаміну D

Статус вітаміну D	Рівень вітаміну D
Достатній рівень вітаміну D	≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л)
Недостатність вітаміну D	21-29 нг/мл (51-74,9 нмоль/л)
Дефіцит вітаміну D	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)
Виражений дефіцит вітаміну D	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)
Інтоксикація вітаміном D	> 150 нг/мл (> 375 нмоль/л)

- У зв'язку з варіабельністю методів при визначенні рівнів 25(OH)D у динаміці рекомендується використання одного і того ж методу та лабораторії.
- Після застосування лікувальних доз (більше 7 000 МО/добу) препаратів вітаміну D, визначення 25(OH)D слід проводити через 3 дні після їх останнього прийому.
- Доцільна оцінка основних параметрів фосфорно-кальцієвого обміну до і після корекції рівня вітаміну D: загальний кальцій, кальцій іонізований, фосфор, паратгормон у крові, і т.і.

Групи ризику яким показаний скринінг рівня вітаміну D

Захворювання кісток	Рахіт, остеомаліяція, остеопороз, гіперпаратиреоз
Люди похилого віку	В анамнезі – падіння, переломи
Ожиріння	ІМТ>30 кг/м ² , найбільший ризик у пацієнтів з морбідним ожирінням та МС, пацієнти після бариатричних операцій
Вагітні жінки, жінки на грудному вигодовуванні	Особливо вагітні ожирінням, гестаційним діабетом, мінімальним контактом з сонячним опроміненням, та ті що не отримують добавки з вітаміном D
Діти, а також дорослі з темною шкірою	Мешканці/виходці з Азії, Африки, Індії (меланін є ефективним в абсорбції ультрафіолету, пігментація шкіри пригнічує синтез віт D)
Хронічні захворювання	Хронічна хвороба нирок, печінки, захворювання із синдромом мальабсорбції (хвороба Крона, целіакія, т.і.), гранульоматозні захворювання (саркоїдоз, т.і.)
Прийом ліків	Глюкокортикоїди, протигрибкові препарати, антиретровірусна терапія, т.і.)

Заключення

- Метазапалення є важливим фактором у патогенезі ожиріння та пов'язаних з ним коморбідних станів (зокрема, компонентів МС та ОА).
- СРБ та є зручним та доступним маркером запалення, який може бути використаний в клінічній практиці.
- hsСРБ є високочутливим маркером запалення, може застосовуватись у складі комплексної діагностики доклінічних проявів МС (атеросклеротичних ускладнень) та ОА.
- Недостатність та дефіцит вітаміну D часто визначаються при ожирінні, потенціюють запальні процеси та сприяють прогресуванню ОА, тому їх визначення і своєчасна корекція має важливе превентивне значення.

Дякую за увагу!

