

А. П. Шепелькевич

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Представлены результаты собственных исследований по изучению показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Обследовано 210 пациентов с СД 1-го типа и 77 человек контрольной группы. Низкая костная масса выявлена у 20% обследованных пациентов с СД 1-го типа. С учетом ОШ и 95% ДИ наиболее высокий риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа установлен в области ПОБ – ОШ=6,74 (95% ДИ 6,00-7,57) и ШБ – ОШ=5,5 (95% ДИ 34,88-6,28). Установлена более выраженная потеря костной плотности в области ШБ (Z-критерий: $-0,67 \pm 1,08$ (0,98-1,19) vs $-0,79 \pm 1,01$ (0,92-1,12); $W=8063,5$; $p=0,046$), что свидетельствует о специфичности потерь костной плотности преимущественно компактного вещества при СД 1-го типа. У пациентов с СД 1-го типа выявлено снижение маркеров костеобразования (ЩФ (120,5(98,0-151,0) vs. 145,0(136,0-152,0) МЕ/л; $U=778,5$; $p<0,001$); остеокальцин (13,19(10,21-18,3) vs. 21,4 (19,1-24,9) нг/мл, $U=935,0$; $p<0,001$) и повышения костной резорбции (СТх (0,4±0,25(0,22-0,29) vs. 0,25±0,1(0,08-0,13) нг/мл, $p<0,001$)); а также несогласованности изменений процессов костного ремоделирования у пациентов с СД 1-го типа (53,1% vs 19,9%, $\chi^2=14,0$; $p=0,001$) с преимущественным изменением показателей костной резорбции. Отмечено достоверное повышение OPG (4,44±1,44 vs 2,86±1,25 пмоль/л; $p<0,001$) и снижение соотношения RANKL/OPG (0,04±0,02 vs 0,06±0,03; $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, костные маркеры, OPG/RANKL/RANK, минеральная плотность кости.

A.P. Shepelkevich

Condition of indicators of a bone metabolism at patients with diabetes of the 1st type

Results of own researches on studying of indicators of a phosphorus-but-calcium exchange and bone metabolism at patients with diabetes of the 1st type are presented. 210 patients with SD of the 1st type and 77 people of control group are surveyed. The low bone weight is revealed at 20 % of the surveyed patients with SD of the 1st type.

Key words: diabetes of the 1st type, bone markers, OPG/RANKL/RANK, mineral density of a bone.

Ремоделирование костной ткани является динамическим процессом, обеспечивающим поддержание строения и структуры костной ткани после завершения роста. В норме количество новообразованной костной ткани эквивалентно количеству разрушенной, то есть отмечается баланс между резорбцией и образованием кости в данный период времени. Биохимические маркеры костного метаболизма являются продуктами костного матрикса в ходе процессов ремоделирования и отражают скорость обменных процессов костной ткани, а также темпы костных потерь. Повышение маркеров костной резорбции наряду с МПК является доказанным предиктором остеопоротических переломов. Обсуждается возможная связь биохимических маркеров костеобразования и резорбции с показателями качества костной ткани (1-8).

Исследования, изучавшие уровни маркеров костного метаболизма при СД 1 типа, до настоящего времени неоднозначны, преимущественно ввиду небольшого количества пациентов, включенных в исследования, и методологической вариабельности (9-19).

Цель исследования заключалась в изучении показателей костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и их возможной ассоциации с состоянием минеральной плотности кости (МПК) осевого скелета.

Материалы и методы. Рандомизированное контролируемое одномоментное исследование проведено на

базе отделения эндокринологии УЗ «1-ая городская клиническая больница г.Минска», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» (РЦМРИБ).

Критерии включения: пациенты с СД 1-го типа, женщины в возрасте до 45 лет, мужчины до 50 лет.

Критерии исключения: женщины в период менопаузы, мужчины старше 50 лет, пациенты с выраженными стадиями хронических осложнений диабета, с заболеваниями опорно-двигательного аппарата III и IV функциональных классов, хронических заболеваний внутренних органов выше II степени недостаточности, с сопутствующими заболеваниями и состояниями, ассоциированными со снижением МПК.

В исследование включено 210 пациентов с СД 1-го типа, средний возраст – 33,5 года, длительность заболевания – 14 лет. Группу контроля составили 77 условно здоровых человек соответствующего возраста и пола.

У всех пациентов с СД 1-го типа и лиц контрольной группы проведено комплексное клиническое обследование с оценкой антропометрических данных (рост, вес, ИМТ). Изучение факторов риска ОП проводилось в ходе анкетирования («Минутный тест для оценки риска ОП», рекомендованный Международным Фондом Остеопороза (IOF). Оценка суточного потребления кальция и витамина Д проводилась по данным анализа опросника питания, учитывающего суточный рацион

питания пациентки в течение 3-х дней в неделю. Оценка физической активности проводилась по данным анкетирования, в ходе которого учитывали количество минут, затраченных пациенткой на ходьбу в течение недели. В период обследования пациенты не получали препараты кальция и витамина Д.

С целью верификации аутоиммунного компонента в развитии СД 1-типа проводилось исследование содержания диабетассоциированных антител (IAA, GAD65, ICA-512) методом иммуноферментного электрохемилюминисцентного анализа на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, холестерин, триглицериды, АЛАТ, АСАТ, ЩФ, Са, Р) выполнялся на автоматическом многоканальном биохимическом анализаторе HITACHI 911 производства «Roche Diagnostics» (Германия) с использованием реагентов «Cormay» (Польша).

Уровни ионизированного кальция (Ca^{2+}) оценивались на анализаторе электролитов AVL9180 производства «Roche Diagnostics» (Германия) с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия).

Для оценки скорости костного метаболизма в сыворотке крови определялись уровни маркеров костеобразования и костной резорбции: N-MID остеокальцин (ОК), β -СТХ (β -КроссЛапс) методом иммуноферментного электрохемилюминисцентного анализа на иммуноферментной системе MODULAR E 170 производства «Roche Diagnostics» с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия).

Уровни остеопротегерина (OPG), кальцидиола (25(OH)D), инсулиноподобного фактора роста – I (ИФР-I) в сыворотке крови исследовались на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

Уровни RANKL (sRANKL) в сыворотке крови исследовались на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «BIOMEDICA» (Австрия).

Согласно рекомендации EASD/ADA, 2007 года оценка компенсации углеводного обмена проводилась на основании данных гликированного гемоглобина (HbA1c). Исследование показателей HbA1c выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматизированном анализаторе D10 для количественного исследования фракций гемоглобина A1c, A2 и F, производства «BOI-RAD» (США).

Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводилось по формуле MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) для мужчин и женщин (20).

Состояние МПК оценивалось на основании ДРА осевого скелета на денситометре «PRODIGY LUNAR» фирмы General Electric Medical Systems(США), 2004 года выпуска. Рентгеновская нагрузка в одной проек-

ции составляет 0,04 мЗв. Проводилось исследование МПК (BMD-bone mineral density (г/см²); Z-критерия (Z-score), T-критерия (T-score) в области поясничного отдела позвоночника (L₁-L₄), и проксимального отдела бедра (шейка бедра (ШБ) – neck, область Варда – upper neck, область большого вертела – trochanter, проксимальный отдел бедра (ПОБ) – total hip). Также исследовалось состояние МПК (г/см²) костей кистей обеих рук.

Для количественной оценки МПК у обследованных пациентов с СД 1-го типа и контроля использовался Z-критерий (21-24), с верификацией показателей низкой костной массы при значении Z-критерия менее -2,0.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов производилась с помощью программ Exel for Windows (2000), Statistica 7.0 «StatSoft Inc.» (USA) с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Распределение исследуемого признака считали нормальным при $p > 0,05$. К количественным признакам, имеющим распределение, нормальное распределение применяли параметрические методы и использовали t-критерий Стьюдента; признаки, имеющие отличное от нормального распределение – непараметрические методы и использовали U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали точный критерий Фишера (F) или χ^2 Пирсона. Для описания взаимосвязи двух количественных признаков использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r) при нормальном распределении и Спирмена (rs) при распределении, отличном от нормального (25).

Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов с СД 1-го типа и группы контроля, включенных в исследование, представлена в таблице 1:

Отмечено повышение уровней диабетассоциированных антител (GAD, ICA, IIA) у обследованных пациентов с диабетом, что подтверждает наличие аутоиммунного компонента в развитии заболевания.

Средний возраст обследованных составил 33,5 года; средняя длительность заболевания составила 14 лет (от 2 до 44 лет), возраст манифестации в среднем – 20 лет (у 49% пациентов СД манифестировал в возрасте до 18 лет). Средний уровень HbA1c составил $8,17 \pm 1,35\%$.

Среди обследованных 210 пациентов с СД 1-го типа отмечено достоверное снижение показателей МПК (Всего тела) (рисунок 1), в области позвоночника (L1-LIV) (рисунок 2), ШБ (рисунок 3) и ПОБ (рисунок 4) в сравнении с контрольной группой. При сравнении показателей МПК (Z-критерий) в области позвоночника с аналогичными показателями в области ШБ и ПОБ выявлено достоверно более низкие значения в области ШБ (рисунок 5) у пациентов с СД 1-го типа.

Низкая костная масса выявлена у 20% обследован-

Таблица 1 – Клиническая характеристика, обследованных пациентов с СД 1-го типа и группы контроля, $m \pm SD(95\%ДИ)$ или $Me(LQ-UQ)$

Параметр	СД 1-го типа, n= 210	Критерий Колмогорова- Смирнова, p	Группа контроля, n= 77	Критерий Колмогорова- Смирнова, p	ДР
	Клинико-анамнестические данные				
Возраст, лет	32,0 (26,0-43,0)	<0,05	34,63±6,9 (5,96-8,2)	>0,2	U=7932,0; p=0,81
Пол:					
- мужчины	81 (38,6)		30 (39,0)		$\chi^2=0,004$; p=1,0
- женщины	129 (61,4)		47 (61,0)		
Длительность СД 1-го типа, лет	12,0 (8,0-20,0)	<0,05	--	--	--
Возраст манифестации СД 1-го типа, лет	19,65±8,84 (8,07-9,78)	<0,2	--	--	--
Рост, см	169,67±8,7 (7,94-9,63)	>0,2	170,16±8,35 (7,21-9,92)	>0,2	p=0,67
Масса тела, кг	69,91±13,53 (12,35-14,97)	<0,2	72,4±12,46 (10,75-14,81)	>0,2	p=0,16
ИМТ, кг/м ²	23,4 (21,4-26,4)	<0,05	24,97±3,72 (3,21-4,42)	>0,2	U=6981,5; p=0,08
Доза короткого инсулина, ЕД/сут	24,0 (20,0-30,0)	<0,05	--	--	--
Доза пролонгированного инсулина, ЕД/сут	24,0 (17,0-30,0)	<0,05	--	--	--
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	48,0 (40,0-58,0)	<0,01	--	--	--
Невропатия:					
- да	180 (85,7)		-		
- нет	30 (14,3)		-		
Ретинопатия:					
- да	163 (77,6):		-		
непролиферативная стадия	74 (35,2)		-		
препролиферативная стадия	63 (30,0)		-		
пролиферативная стадия	26 (12,4)		-		
- нет	47 (22,4)		-		
Лабораторные данные					
HbA1c, %	7,9 (7,1-8,9)	<0,01	4,76±0,37 (0,3-0,49)	<0,1	U=0,0; p<0,001
ICA 2 Screen, ЕД/мл	65,16 (27,38-414,34)	<0,01	6,12±2,02 (1,59-2,77)	>0,2	U=102,5; p<0,001
pСКФ, мл/мин на 1,73 м ²	77,61±17,72 (16,17-19,6)	>0,2	87,9±16,2 (13,98-19,26)	>0,2	p<0,001
Саобщ, ммоль/л	2,28±0,18 (0,16-0,21)	>0,2	2,46±0,25 (0,2-0,35)	>0,2	p<0,001
Са ²⁺ , ммоль/л	1,08±0,11 (0,1-0,13)	>0,2	1,2±0,1 (0,08-0,13)	>0,2	p<0,001
Рнеорг., ммоль/л	1,09±0,14 (0,12-0,17)	>0,2	1,01 (0,89-1,14)	<0,05	U=666,5; p=0,11
ЩФ, МЕ/л	120,5 (98,0-151,0)	<0,05	146,36±21,9 (17,1-30,46)	>0,2	U=778,5; p<0,001
ИФР-I, нг/мл	105,74±32,23 (26,97-40,07)	>0,2	120,77±23,27 (18,53-31,28)	>0,2	0,03
25(OH)D ₃ , нмоль/л	47,23±22,35 (19,78-25,68)	>0,2	78,19±23,94 (20,26-29,25)	>0,2	p<0,001
Остеокальцин, нг/мл	13,19 (10,21-18,3)	<0,05	22,32±5,96 (4,95-7,51)	>0,2	U=935,0; p<0,001
β-кросслапс, пг/мл	0,4±0,25 (0,22-0,29)	>0,2	0,25±0,1 (0,08-0,13)	>0,2	p<0,001
ОРС, пмоль/л	4,44±1,44 (1,25-1,68)	>0,2	2,86±1,25 (1,04-1,55)	>0,2	p<0,001
sRANKL, пмоль/л	0,15±0,06 (0,06-0,08)	>0,2	0,15±0,04 (0,04-0,06)	>0,2	0,81
sRANKL/OPG	0,04±0,02 (0,02-0,03)	<0,1	0,06±0,03 (0,02-0,03)	>0,2	p<0,001
ПТТ, пг/мл	68,3±22,2 (19,29-26,15)	>0,2	41,79±15,8 (13,22-19,64)	>0,2	p<0,001
Инструментальные данные					
МПК (L ₁ -L ₄), г/см ²	1,12±0,14 (0,13-0,16)	>0,2	1,18±0,11 (0,09-0,13)	>0,2	p=0,001
МПК (ШБ), г/см ²	0,9±0,13 (0,12-0,15)	>0,2	0,97±0,1 (0,08-0,11)	>0,2	p<0,001
МПК (ОБ), г/см ²	0,74±0,14 (0,13-0,16)	>0,2	0,8±0,11 (0,1-0,13)	>0,2	p=0,002
МПК (ОБВ), г/см ²	1,12±0,14 (0,12-0,15)	>0,2	0,82±0,1 (0,09-0,12)	>0,2	p<0,001
МПК (ПОВ), г/см ²	0,93±0,15 (0,13-0,16)	>0,2	1,02±0,1 (0,12-0,15)	>0,2	p<0,001
МПК (Всего тела), г/см ²	1,12±0,1 (0,09-0,11)	>0,2	1,17±0,09 (0,08-0,11)	>0,2	p=0,001

ных пациентов с СД 1-го типа. Установлено наличие нМПК в области ШБ ($F=0,02$; $p=0,008$), ПОБ ($F=0,003$; $p=0,002$), в любой обследованной области осевого скелета ($\chi^2=6,03$; $p=0,01$) у достоверно большего количества лиц с СД 1-го типа, чем в контрольной группе.

У пациентов с СД 1-го тип были рассчитаны отношения шансов (ОШ) – вероятность развития нМПК в различных обследованных областях осевого скелета по отношению к контрольной группе (таблица 2).

Таблица 2 – Риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа

Признак	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
нМПК (ПОБ), n=210	8,6	0,002	6,74	6,00-7,57
нМПК (ШБ), n=210	6,5	0,008	5,53	4,88-6,28
нМПК (любая область), n=210	6,1	0,01	2,96	2,58-3,39

С учетом ОШ и 95% ДИ наиболее высок риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа в области ПОБ – ОШ=6,74 (95%ДИ 6,00-7,57) и ШБ – ОШ=5,5 (95% ДИ 34,88-6,28), в тоже время не выявлено повышение риска развития нМПК в области позвоночника (12,4%; в контрольной группе – 6,5%, $\chi^2=2,03$; $p=0,2$).

Таким образом, на основании оценки состояния минеральной плотности кости осевого скелета, выявлены достоверно более низкие значения МПК осевого скелета у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с контрольной группой: МПК в области позвоночника (L1-LIV) ($1,12 \pm 0,14$ ($0,13-0,16$) г/см² vs $1,18 \pm 0,11$ ($0,09-0,13$) г/см²; $p=0,001$); МПК в области шейки бедра ($0,9 \pm 0,13$ ($0,12-0,15$) г/см² vs $0,97 \pm 0,1$ ($0,08-0,11$) г/см²; $p<0,001$); МПК в области проксимального отдела бедра ($0,93 \pm 0,15$ ($0,13-0,16$) г/см² vs $1,02 \pm 0,1$ ($0,12-0,15$) г/см²; $p<0,001$); МПК (Всего тела) ($1,12 \pm 0,1$ ($0,09-0,11$) г/см² vs $1,17 \pm 0,09$ ($0,08-0,11$) г/см²; $p=0,001$).

Установлена более выраженная потеря костной плотности в области ШБ (Z-критерий: $-0,67 \pm 1,08$ ($0,98-1,19$) vs $-0,79 \pm 1,01$ ($0,92-1,12$); $W=8063,5$; $p=0,046$), что свидетельствует о специфичности потерь костной плотности преимущественно компактного вещества при СД 1-го типа.

Низкая костная масса выявлена у 20% обследованных пациентов с СД 1-го типа. С учетом ОШ и 95% ДИ наиболее высокий риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа установлен в области ПОБ – ОШ=6,74 (95%ДИ 6,00-7,57) и ШБ – ОШ=5,5 (95% ДИ 34,88-6,28), в тоже время не выявлено повышение риска развития нМПК в области позвоночника (12,4%; в контрольной группе – 6,5%, $\chi^2=2,03$; $p=0,2$).

Характеристика показателей костного метаболизма. В ранних работах, посвященных изучению костных маркеров у пациентов с СД 1-го типа (9-11) отмечено наличие повышенных уровней маркеров костной резорбции вследствие плохой компенсации диабета, ассоциированной с ацидозом и гиперкальциурией.

Результаты более современных исследований по оценке показателей костного метаболизма свиде-

тельствуют о снижении преимущественно маркеров костеобразования (12-14), в тоже время как значения маркеров костной резорбции в большинстве работ статистически не отличались от контрольной группы.

В исследовании L.D. Mastrandrea и соавт. (15), включавшем 26 женщин с СД 1-го типа старше 20 лет отмечено достоверное снижение содержания остеокальцина в сыворотке крови по сравнению с 46 женщинами контрольной группы ($6,3 \pm 3,3$ vs $8,0 \pm 2,9$ нг/мл; $p=0,04$) после корректировки с учетом возраста и пола. Маркеры костеобразования не коррелировали с показателями МПК. Не было выявлено различий в содержании NTX в сыворотке крови между СД 1-го типа и группой контроля.

В исследовании F. Lumachi и соавт. (16), включавшем 18 пациентов с СД 1-го типа без наличия хронических осложнений заболевания и 21 человека контрольной группы, выявлены достоверные снижения остеокальцина ($28,416,4$ vs $41,2 \pm 14,6$ нг/мл; $p=0,005$) и костноспецифической ЩФ ($51,3 \pm 11,8$ vs $61,7 \pm 10,6$ ЕД/л; $p=0,006$). Однако не было выявлено корреляции маркеров костеобразования с показателями МПК.

В исследовании P. G. Masse и соавт. (17), включавшем 27 женщин с СД 1-го типа с хорошей компенсацией заболевания без диабетической ретинопатии и 32 женщины группы контроля, выявлено снижение уровня остеокальцина ($13,1 \pm 3,9$ vs $8,6 \pm 3,6$ нг/мл; $p<0,01$) и повышение содержания костноспецифичной ЩФ ($64,0 \pm 9,3$ vs $74,6 \pm 18,8$ ЕД/л; $p<0,01$) у пациенток с СД 1-го типа. Не было выявлено статистически значимых различий содержания в моче дезоксипиридинолина.

Среди обследованных нами пациентов с СД 1-го типа отмечено достоверное снижение уровней маркеров формирования кости: ЩФ ($120,5$ ($98,0-151,0$) vs. $145,0$ ($136,0-152,0$) МЕ/л; $U=778,5$; $p<0,001$) и остеокальцина ($13,19$ ($10,21-18,3$) vs. $21,4$ ($19,1-24,9$) нг/мл, $U=935,0$; $p<0,001$) по сравнению с группой контроля (рисунки 1,2):

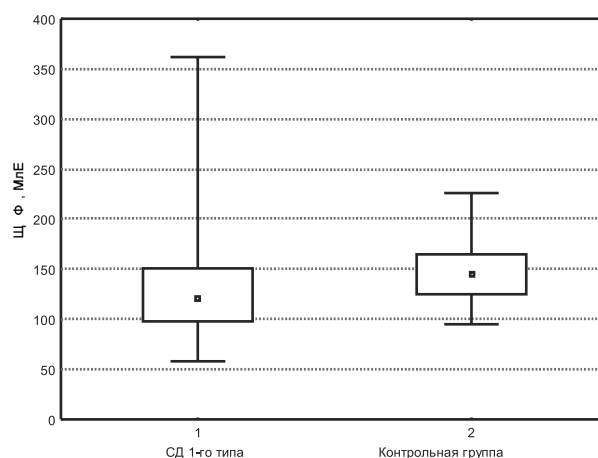


Рисунок 1. Содержание ЩФ в сыворотке крови (U=778,5; p<0,001)

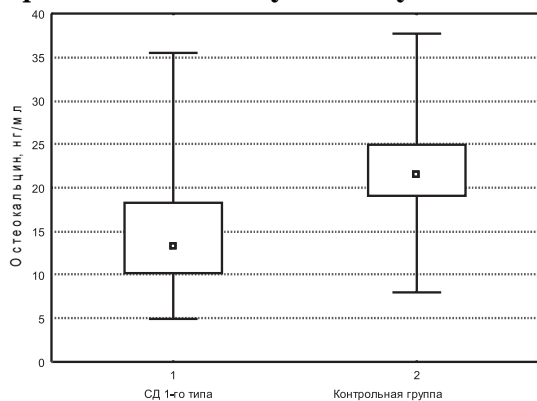


Рисунок 2. Содержание ОК в сыворотке крови (U=935,0; p<0,001)

Исследованный биохимический маркер костной резорбции С-телопептид (β-КроссЛапс) является фрагментом деградации коллагена I типа, попадающий в кровотоки из зоны резорбции (26,28). Средние показатели β-КроссЛапс в сыворотке крови у обследованных пациентов с СД 1-го типа были достоверно выше по сравнению с группой контроля (0,4±0,25(0,22-0,29) vs. 0,25±0,1(0,08-0,13) пг/мл, p<0,001) (рисунок 3).

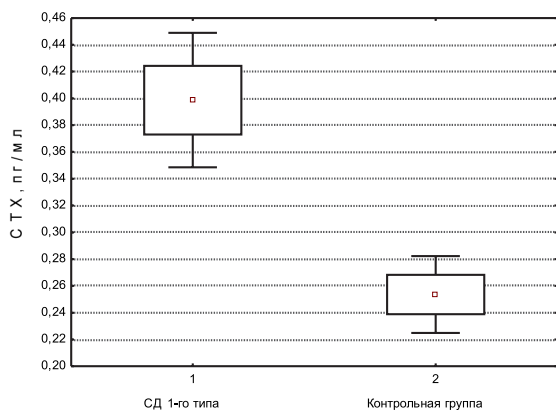


Рисунок 3. Содержание СТХ (β-КроссЛапс) в сыворотке крови (p<0,001)

Распределение пациентов с СД 1-го типа и группы контроля с учетом данных лабораторных параметров, характеризующих костный метаболизм, представлено в таблице 3.

Отмечено достоверно большее количество лиц с низкими значениями ЩФ и остеокальцина среди пациентов с СД 1-го типа, чем в контроле; также у большего количества лиц с СД 1-го типа установлены повышенные уровни СТХ.

Согласованность изменений скорости процессов костного метаболизма является одной из важных физиологических характеристик ремоделирования костной ткани (1-8), в ряде исследований отмечается снижение маркеров костеобразования и несогласованность изменений процессов костного ремоделирования, с преимущественным изменением показателей костной резорбции (1,4,7,18).

Таблица 3. Распределение пациентов с СД 1-го типа и группы контроля с учетом данных лабораторных параметров, характеризующих костный метаболизм, абс. (%)

Параметр	СД 1-го типа, n=96	Контрольная группа, n=46	ДР
ЩФ, МЕ/л: более 98 менее 98	78 (72,2)30 (27,8)	35 (94,6)2 (5,4)	F=0,06; p=0,005
ОК, нг/мл: 13 и более менее 13	50 (52,1)46 (47,9)	43 (93,5) 3 (6,5)	F=0,17; p<0,001
СТХ, пг/мл: 0,444 и более менее 0,444	39 (40,6)57 (59,4)	2 (4,4)44 (95,6)	F=0,14; p<0,001

Данные о согласованности изменений костных маркеров представлены в таблице 4.

Таблица 4. Данные о согласованности изменений костных маркеров у пациентов с СД 1-го типа и контрольной группе абс. (%)

Параметр	Согласованные изменения	Несо согласованные изменения	ДР
СД 1-го типа, n=96	45 (46,9)	51 (53,1)	$\chi^2=14,4$; p=0,001
Контрольная группа, n=46	37 (80,1)	9 (19,9)	

В ходе исследования у пациентов с СД 1-готипа выявлено достоверно большее количество лиц с несогласованными изменениями маркеров костного метаболизма в сравнении с группой контроля. В тоже время среди 56 пациентов с СД 1-го типа с несогласованными изменениями уровней костных маркеров у 44 (86,3%) отмечались нормальные или повышенные уровни СТх на фоне сниженного содержания остеокальцина.

Полученные нами результаты исследования по оценке содержания маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой, свидетельствуют о наличии патологических изменений процессов костного метаболизма в виде снижения костеобразования (ЩФ (120,5(98,0-151,0) vs. 145,0(136,0-152,0) МЕ/л; U=778,5; p<0,001); остеокальцин (13,19(10,21-18,3) vs. 21,4 (19,1-24,9) нг/мл, U=935,0; p<0,001) и повышения костной резорбции (СТх (0,4±0,25(0,22-0,29) vs. 0,25±0,1(0,08-0,13) пг/мл, p<0,001)); а также несогласованности изменений процессов костного ремоделирования у пациентов с СД 1-го типа (53,1% vs 19,9%, $\chi^2=14,0$; p=0,001) с преимущественным изменением показателей костной резорбции.

Инсулиноподобный фактор роста – I является полипептидным гормоном, сходным по молекулярной структуре с инсулином. ИФР-I играет важную роль для регуляции процессов физиологического роста у детей и анаболических процессов у взрослых (1). Кроме того,

экспериментальные исследования подтвердили наличие на остеобластах рецепторов к инсулину и ИФР-I (13).

В ходе клинического исследования P.M. Jehle и соавт. (19) получены данные о снижении содержания ИФР-I и ИФР-связывающего белка-3 в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контролем и пациентами с СД 2-го типа. Кроме того, отмечена положительная корреляция между указанными показателями и МПК.

У обследованных нами пациентов с СД 1-го типа выявлено достоверное снижение содержания ИФР-I в сыворотке крови ($105,74 \pm 32,23$ vs $120,77 \pm 23,27$; $p=0,03$) в сравнении с группой контроля.

С помощью корреляционного анализа исследована связь уровня ИФР-I с клинико-анамнестическими данными и показателями костного метаболизма у пациентов с СД 1-го типа (таблица 5)

Таблица 5. Связь уровня ИФР-I с клинико-анамнестическими данными и показателями костного метаболизма у пациентов с СД 1-го типа

Параметр	Коэффициент Спирмена (r_s)	p
OPG	-0,41	0,003
Возраст	-0,39	0,004
Длительность СД 1-го типа	-0,32	0,02
RANKL/OPG	0,32	0,02

Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие связи уровня ИФР-I с возрастом пациента и длительностью СД 1-го типа, что согласуется с данными, полученными J.T. Tuominen и соавт. (26), кроме того важной представляется наличие положительной корреляции ИФР-I с уровнем OPG и соотношения RANKL/OPG.

Содержание OPG и RANKL у пациентов с СД 1-го типа. Открытие OPG/RANKL/RANK сигнального пути явилось значимым шагом в понимании молекулярной

регуляции костного ремоделирования. Ведущая роль цитокинов системы OPG/RANKL/RANK в процессах костного метаболизма продемонстрирована в экспериментальных работах *in vitro* и на животных моделях. Данные, полученные в ходе клинических исследований, подтверждают важную роль OPG и RANKL, как в функционировании здоровой костной ткани, так и в патофизиологии метаболических остеопатий (27-34).

RANKL является основным стимулирующим фактором в образовании зрелых остеокластов, следовательно, увеличение экспрессии RANKL приводит к активации костной резорбции и далее к потере костной массы. OPG является растворимым «ловушкой» рецептором для RANKL, блокирующим связывание RANKL с RANK, что приводит к нарушению мобилизации, пролиферации и активации остеокластов (27,29).

Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и OPG. Так, повышенное соотношение RANKL/OPG ассоциировано со способностью поддерживать формирование и активацию остеокластов. После завершения дифференцировки остеокластов, соотношение RANKL/OPG снижается. В последние годы активно изучается влияние различных гормонов, цитокинов, факторов роста, простагландинов на состояние OPG/RANKL/RANK сигнального пути в целом и на уровне ее отдельных компонентов (27-35).

Результаты исследований по изучению цитокинов системы OPG/RANKL/RANK в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа представлены в таблице 6:

Представленные в таблице работы, указывают на наличие повышенного содержания OPG в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа. Кроме того, авторами отмечается наличие связи повышенных уровней OPG с показателями HbA1c, наличием нефропатии и кардиоваскулярной патологии у пациентов с СД 1-го типа.

С другой стороны, результаты исследования D.K.Singh и соавт. (41), включавшего 35 пациентов

Таблица 6. Результаты исследований, изучавших содержание OPG у пациентов с СД 1-го типа

Автор, год	Характеристика группы		Результат
	СД-1/контроль, n	Возраст/длительность СД-1, лет	
F. Galluzzi и соавт., 2005 [36]	26/45	9,8 / 5,5	↑ OPG при СД-1. OPG коррелировал с HbA1c ($r=0,56$; $P=0,008$). Z-критерий BUA коррелировал с OPG ($r= 20,62$; $p=0,001$) и HbA1c ($r=20,59$; $p=0,007$). Множественный регрессионный анализ: HbA1c достоверный предиктор OPG ($\beta 0,67$; $p=0,003$).
L. M. Rasmussen и соавт., 2006 [37]	391	42 / 27	↑ OPG у пациентов с нефропатией ($p<0,001$), кардиоваскулярной патологией. OPG коррелировал с HbA1c, сист. АД.
O. Alexoroulou и соавт., 2006 [38]	42 M(42/0)	49 / 20	↑ OPG у мужчин с СД-1 ($P=0,08$). OPG коррелировал с возрастом ($r=0,507$, $p=0,001$).
G.D. Xiang и соавт., 2007 [39]	27/28	Вновь-выявленный	↑ OPG при СД-1 до назначения инсулинотерапии ($3,09 \pm 0,70$ нг/л vs $2,07 \pm 0,75$ нг/л; $p<0,001$). Достоверное снижение через 6 мес. лечения ($2,58 \pm 0,59$ нг/л; $p<0,001$). OPG ассоциирован с эндотелийзависимой артериальной дилатацией, тощ. глюкозой, HbA1c, и высокочувствительным СРБ ($p<0,01$).
J. Grauslund, 2011 [40]	200	58,7 / 43	↑ OPG ассоциирован с риском развития нефропатии (ОШ 2,54; 95% ДИ 1,09-5,9)

Таблица 7. Показатели цитокинов системы OPG/RANKL/RANK и соотношения RANKL/OPG у пациентов с СД 1-го типа и группы контроля, $m \pm SD(95\%DI)$ или Me(LQ-UQ)

Параметр	СД 1-го типа, n=93	Критерий Колмогорова-Смирнова, p	Группа контроля, n=51	Критерий Колмогорова-Смирнова, p	ДР
OPG, пмоль/л	4,44±1,44 (1,25-1,68)	>0,2	2,86±1,25 (1,04-1,55)	>0,2	p<0,001
RANKL, пмоль/л	0,15±0,06 (0,06-0,08)	>0,2	0,15±0,04 (0,04-0,06)	>0,2	0,81
RANKL/OPG	0,04±0,02 (0,02-0,03)	<0,1	0,06±0,03 (0,02-0,03)	>0,2	p<0,001

с СД 1-го типа без микроальбуминурии и 25 лиц контрольной группы, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий уровней кальция, фосфора, ПТГ, $25(OH)D_3$, NTx, RANKL между указанными группами. Однако показатели OPG (1,98 vs. 2,98 пмоль/л; $p=0,001$), $1,25(OH)_2D_3$ (41,1 vs. 48,2 пмоль/л; $p=0,035$) и магния (0,84 vs. 0,89 ммоль/л; $p=0,029$) в сыворотке крови были достоверно ниже у пациентов с СД 1-го типа.

Также неоднозначны данные, полученные в исследовании M. Nybo и соавт. (42), которые изучали содержание OPG в сыворотке крови у 200 пациентов с СД 1-го типа и 305 пациентов с СД 2-го типа в подгруппах с наличием и отсутствием периферической невропатии. В результате установлено, что уровень OPG не различался между подгруппами пациентов с наличием и отсутствием невропатии ($p=0,066$) при СД 1-го типа. OPG коррелировал с невропатией при СД 1-го типа ($p=0,022$), однако по результатам множественной линейной регрессии не достоверно ($p=0,051$). У пациентов с СД 2-го типа отмечено повышение содержания OPG по сравнению с подгруппой без невропатии.

Представленный анализ доступных литературных источников свидетельствует о наличии неоднозначных данных по содержанию OPG в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа, что обуславливает целесообразность детального изучения цитокинов системы OPG/RANKL/RANK при СД 1-го типа.

Полученные нами результаты по оценке уровней цитокинов системы OPG/RANKL/RANK и соотношения

RANKL/OPG у пациентов с СД 1-го типа и группы контроля представлен в таблице 7 (рисунки 4,5):

Отмечено достоверное снижение уровня OPG ($4,44 \pm 1,44$ vs $2,86 \pm 1,25$ пмоль/л; $p<0,001$) и снижение RANKL/OPG ($0,04 \pm 0,02$ vs $0,06 \pm 0,03$; $p<0,001$) у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой. В тоже время не выявлено статистически значимых различий в содержании RANKL между пациентами с СД 1-го типа и группой контроля.

Распределение пациентов с СД 1-го типа и группы контроля с учетом показателей OPG, RANKL, индекса RANKL/OPG представлено в таблице 8.

Выявлено достоверно большее количество пациентов со значениями OPG более 5,9 пмоль/л и меньшее количество человек с уровнем RANKL менее 0,2 пмоль/л среди пациентов с СД 1-го типа.

С помощью корреляционного анализа (r_s — коэффициент корреляции Спирмена) исследована связь уровня OPG с клинико-анамнестическими данными и показателями МПК у пациентов с СД 1-го типа (всего проанализировано 123 параметра, в таблице 9 приведены данные о наиболее значимых связях).

Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие связи уровня OPG с возрастом пациента и длительностью СД 1-го типа, что согласуется с данными представленных выше исследований, кроме того важной представляется наличие положительной корреляции OPG с уровнем HbA1c. Наличие отрицательной корреляции с показателями МПК в области ШБ и ПОБ указывает на необходимость более детального

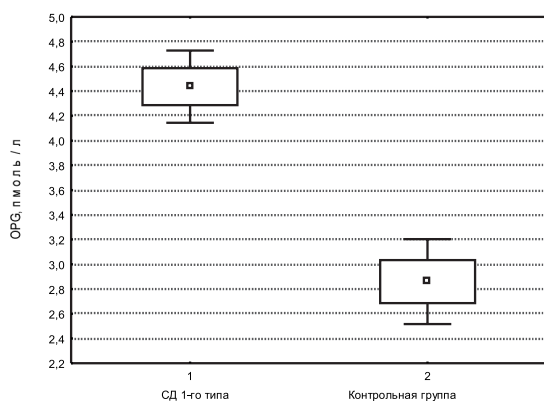


Рисунок 4. Уровни OPG у пациентов с СД 1-го типа и в контроле

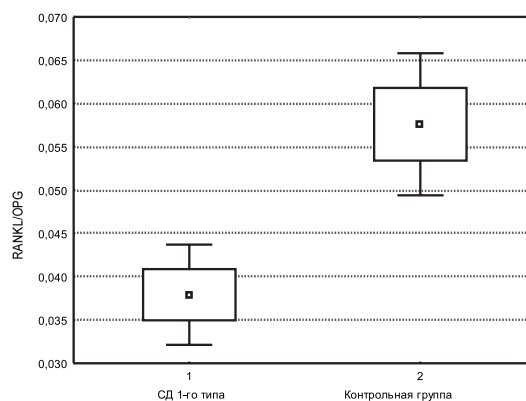


Рисунок 5. Значения соотношения RANKL/OPG у пациентов с СД 1-го типа и в контроле

Таблица 8. Распределение пациентов с СД 1-го типа и группы контроля с учетом показателей OPG, RANKL, индекса RANKL/OPG, абс. (%)

Параметр	СД 1-го типа	Контрольная группа	ДР
OPG, пмоль/л: более 5,9 менее 5,9	19 (20,4) 74 (79,6)	3 (5,9) 48 (94,1)	F=0,04; p=0,03
RANKL, пмоль/л: более 0,2 0,2 и менее	15 (23,1) 50 (76,9)	5 (11,9) 37 (89,1)	$\chi^2=2,1$; p=0,2
RANKL/OPG: 0,07 и более менее 0,07	8 (12,3) 57 (87,7)	14 (33,3) 28 (66,7)	$\chi^2=6,91$; p=0,01

анализа связи OPG с количественными параметрами костной прочности у пациентов с СД 1-го типа.

Таким образом, низкая костная масса выявлена у 20% обследованных пациентов с СД 1-го типа. С учетом ОШ и 95% ДИ наиболее высокий риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа установлен в области ПОБ – ОШ=6,74 (95%ДИ 6,00-7,57) и ШБ – ОШ=5,5 (95% ДИ 34,88-6,28), в тоже время не выявлено повышение риска развития нМПК в области позвоночника (12,4%; в контрольной группе – 6,5%, $\chi^2=2,03$; p=0,2). Установлена более выраженная потеря костной плотности в области ШБ (Z-критерий: $-0,67 \pm 1,08$ (0,98-1,19) vs $-0,79 \pm 1,01$ (0,92-1,12); W=8063,5; p=0,046), что свидетельствует о специфичности потерь костной плотности преимущественно компактного вещества при СД 1-го типа.

Полученные нами результаты исследования по оценке содержания маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой, свидетельствуют о наличии патологических изменений процессов костного метаболизма в виде снижения костеобразования (ЩФ (120,5(98,0-151,0) vs. 145,0(136,0-152,0) МЕ/л; U=778,5; p<0,001); остеокальцин (13,19(10,21-18,3) vs. 21,4 (19,1-24,9) нг/мл, U=935,0; p<0,001) и повышения костной резорбции (СТх (0,4 \pm 0,25(0,22-0,29) vs. 0,25 \pm 0,1(0,08-0,13) пг/мл, p<0,001)); а также несогласованности изменений процессов костного ремоделирования у пациентов с СД 1-го типа (53,1% vs 19,9%, $\chi^2=14,0$; p=0,001) с преимущественным изменением показателей костной резорбции.

У пациентов с СД 1-го типа выявлено достоверное повышение OPG (4,44 \pm 1,44 vs 2,86 \pm 1,25 пмоль/л; p<0,001) и снижение соотношения RANKL/OPG (0,04 \pm 0,02 vs 0,06 \pm 0,03; p<0,001) в сравнении с контрольной группой. В тоже время не выявлено статистически значимых различий в содержании RANKL (0,15 \pm 0,06 vs 0,15 \pm 0,04; p=0,81) между пациентами с СД 1-го типа и группой контроля.

Литература

1. Rakel, A. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes / A. Rakel, o. Sheehy, E. Rhahme, J. LeLorier // Diabetes and Metabolism. – 2008. – №34. – P. 193-205.
2. Холодова, Е.А. Эндокринные остеопатии: особенности патогене-

Таблица 9. Связь уровня OPG с клинико-анамнестическими данными и показателями МПК у пациентов с СД 1-го типа

Параметр	Коэффициент Спирмена (r _s)	p
Возраст пациента с СД 1-го типа	0,43	<0,001
НвА1с	0,32	0,003
Длительность СД 1-го типа	0,28	0,006
ИФР	-0,41	0,003
МПК (ШБ)	-0,34	<0,001
МПК (ПОБ)	-0,24	0,02

за, диагностики и лечения. Практическое руководство для врачей / Е.А. Холодова, А.П. Шепелькевич, З.В. Забаровская – Минск: Белпринт, 2006 – 88 с.

3. Шепелькевич, А.П. Остеопороз – осложнение сахарного диабета, которому уделяется недостаточно внимания / А.П. Шепелькевич, О.В. Жуковская, О.А. Шакуля // Медицинский журнал. – 2008. – №2. – С. 91 – 95.

4. McCabe, L.R. Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss / L.R. McCabe // J. Cell Biochem. – 2007. – Vol. 1708, № 6. – P. 1343-1357.

5. Vestergaard, P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis / P. Vestergaard // Osteoporos Int. – 2007. – N18. – P.427-444.

6. Osteopenia: a bone disorder associated with diabetes mellitus / V.M. Duarte (et al) // J. Bone Mineral Metabolism. – 2005. – Vol. 227, № 1. – P. 58-68.

7. Takeda, S. Molecular bases of the sympathetic regulation of bone mass / S. Takeda, G. Karsenty // Bone. – 2008. – Vol. 1520, № 7. – P. 837-840.

8. Wolf, G. Energy regulation by the skeleton / G. Wolf // Nutr. Rev. – 2008. – Vol. 485, № 4. – P. 229-233.

9. Miazgowski, T. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus // Miazgowski, T. Czekalski S. – Osteoporos. Int. – 1998. – №8. – P.399-403.

10. Bouillon, R. Diabetic bone disease / R. Bouillon // Calcif. Tissue Int. – 1991. – №49. – P.155-160.

11. Bjorgaas, M. The urinary excretion of deoxypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents / M. Bjorgaas, E. Haug, H.J. Johnsen // Calcif. Tissue Int. – 1999. – Vol.65. – P. 121-124.

12. Kemink, S.A. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology / S.A. Kemink (et al.) // J Endocrinol Invest. – 2000. – Vol.23, №5 – P.295-303.

13. Thrailkill, K.M. Bone formation is impaired in a model of type 1 diabetes / K.M. Thrailkill (et al.) // Diabetes. – 2005. – №10, Vol.54. – P. 2875-2881.

14. Saito, M. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus / M. Saito, K. Marumo // Osteoporos. Int. – 2010. – №21. – P.195-214.

15. Mastrandrea, L.D. Young Women With Type 1 Diabetes Have Lower Bone Mineral Density That Persists Over Time / L.D. Mastrandrea (et al.) // Diabetes Care. – 2008. – №31. – P.1729-1735.

16. Lumachi, F. Bone mineral density, osteocalcin, and bone-specific alkaline phosphatase in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / F. Lumachi, V. Camozzi, V. Tombolan, G. Luisetto // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2009. – №1173, Suppl. 1 – P. E64-E67.

17. Masse, P.G. Bone Metabolic Abnormalities Associated with Well-Controlled Type 1 Diabetes (IDDM) in Young Adult Women: A Disease Complication Often Ignored or Neglected / P. G. Masse (et al.) // Journal of the American College of Nutrition. – 2010. – №4, Vol. 29. – P. 419-429.

18. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell – 2007;130:456-469.

☆ Оригинальные научные публикации **Лечебно-профилактические вопросы**

19. *Jehle, P.M.* Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients / P.M. Jehle, D.R. Jehle, S. Mohan, B.O. Böhm // *J. Endocrinol.* – 1998. – №2, Vol.159. – P.297-306.
20. *Levey, A.S.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid (et al.) CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) // *Ann Intern Med.* – 2009. – N150, Suppl. 9. – P.604-12.
21. *Руководство по остеопорозу / Л.И. Алексеева (и др.); под общ. ред. Л.И. Беневоленской.* – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
22. *Kanis, J.A.* on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. – Printed by the University of Sheffield, 2007. – 287 p.
23. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Chapter: Osteoporosis / L. Kasper (et al.) – McGraw-Hill, 2005. – 1452 p.
24. *Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Л.И. Беневоленская (и др.); под общ. ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 176 с.
25. *Реброва, О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., Медиасфера, 2002. – 312 с.
26. *Tuominen, J.T.* Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes / J.T. Tuominen (et al.) // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol.22. – P.1196–1200.
27. *Vega, D.* The role of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANK)/RANK Ligand/Osteoprotegerin: Clinical Implication / D. Vega, N.M. Maaloaf, K. Sakhaee // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2007. – N92, Is.12. – P. 4514-4521.
28. *Rogers, A.* Circulating osteoprotegerin and receptor activator B ligand for nuclear factor: clinical utility in metabolic bone disease assessment / A. Rogers, R. Eastell // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – V. 90. – P.6323–6331
29. *Шепелькевич, А.П.* Современные представления о системе OPG / RANKL / RANK в норме и патологии / А.П. Шепелькевич, Е.А. Холодова Е.А., О.В. Жуковская О.В. // *Медицинские новости.* – 2009. – №16. – С.4-9.
30. *Farrugia, A.N.* Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand expression by human myeloma cells mediates osteoclast formation in vitro and correlates with bone destruction in vivo. / A.N. Farrugia (et al.) // *Cancer Res.* – 2003. – V.63. – P. 5438–5445.
31. *Mezquita-Raya, P.* The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women / P. Mezquita-Raya, M. De la Higuera, G. Fernandez Garcia (et al.) // *Osteoporos. Int.* – 2005. – N16. – P.1368–1374.
32. *Oh, E.S.* Circulating osteoprotegerin levels are associated with age, waist-to-hip ratio, serum total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy Korean women / E.S. Oh, E.J. Rhee, K.W. Oh (et al.) // *Metabolism.* – 2005. – N54. – P.49–54.
33. *Trofimov, S.* Circulating levels of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/osteoprotegerin/macrophage-colony stimulating factor in a presumably healthy human population / S. Trofimov, I. Pantsulaia, E. Kobylansky, G. Livshits // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – N150. – P.305–311.
34. *Kearns, A.E.* Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease / A.E. Kearns (et al.) // *Endocrine Reviews.* – 2008. – N29., V. 2. – P. 155-192.
35. *Grigoropoulou, P.* The role of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system in diabetic vascular disease / P. Grigoropoulou, I. Eleftheriadou, C. Zoupas, N. Tentolouris // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – №18, Vol.31. – P.4813-4819.
36. *Galluzzi, F.* Osteoprotegerin serum levels in children with type 1 diabetes: a potential modulating role in bone status / F. Galluzzi (et al.) // *European Journal of Endocrinology.* – 2005. – №153. – P. 879-885.
37. *Rasmussen, L.M.* Plasma osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients / L. M. Rasmussen (et al.) // *European Journal of Endocrinology.* – 2006. – №154. – P.75-81.
38. *Alexopoulou, O.* Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients / O. Alexopoulou (et al.) // *Diabetes Metab.* – 2006. – №5, Vol.32. – P.453-458.
39. *Xiang, G.D.* Changes of osteoprotegerin before and after insulin therapy in type 1 diabetic patients / G.D. Xiang, H.L. Sun, L.S. Zhao // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – №3, Vol.76. – P.199-206.
40. *Grauslund, J.* Does osteoprotegerin relate to micro- and macrovascular complications in long-term type 1 diabetes? / J. Grauslund, L.M. Rasmussen, A. Green, A.K. Sjolie // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2010. – №3, Vol.70. – P.188-193.
41. *Singh, D.K.* Low serum osteoprotegerin levels in normoalbuminuric type 1 diabetes mellitus / D.K. Singh (et al.) // *Acta Diabetol.* – 2010. – №47, Suppl.1. – P.105-110.,
42. *Nybo, M.* Plasma osteoprotegerin concentrations in peripheral sensory neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic patients / M. Nybo (et al.) // *Diabet. Med.* – 2010. – №3, Vol.27. – P.289-294.