

СОДЕРЖАНИЕ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА И RANKL У ПАЦИЕНТОВ С СД 2-ГО ТИПА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Представлены результаты исследований по изучению цитокинов OPG/RANKL/RANK системы у пациентов с СД 2-го типа. У женщин репродуктивного возраста и мужчин моложе 50 лет с СД 2-го типа выявлено достоверное повышение уровня OPG; в тоже время не выявлено статистически значимых различий в содержании RANKL и соотношения RANKL/OPG между пациентами с СД 2-го типа и группой контроля. У мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа выявлено достоверное повышение OPG и снижение RANKL/OPG у мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа; в тоже время не выявлено статистически значимых различий соотношения RANKL между пациентами с СД 2-го типа и группой контроля. У постменопаузальных женщин с СД 2-го типа выявлено достоверное повышение OPG и снижение RANKL/OPG в сравнении с контрольной группой; в тоже время не выявлено статистически значимых различий соотношения между пациентками с СД 2-го типа и группой контроля.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, остеопротегерин, RANKL, RANK, минеральная плотность кости.*

A.P. Shepelkevich

OSTEOPROTEGERIN'S MAINTENANCE AND RANKL AT PATIENTS WITH SD OF THE 2ND TYPE

Results of researches on studying цитокинов are presented to system OPG/RANKL/RANK at patients with SD of the 2nd type. At women of reproductive age and men 50 years with SD of the 2nd type are younger reliable increase of the OPG level is revealed; in too time it isn't revealed statistically significant distinctions in the maintenance of RANKL and RANKL/OPG ratio between patients with SD of the 2nd type and group of control. At men 50 years with SD of the 2nd type are more senior reliable increase of OPG and decrease in RANKL/OPG at men is revealed is more senior than 50 years with SD of the 2nd type; in too time it isn't revealed statistically significant distinctions of a ratio of RANKL between patients with SD of the 2nd type and group of control.

Key words: *diabetes of the 2nd type, остеопротегерин, RANKL, RANK, mineral density of a bone.*

Клинический обзор

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 [1].

Результаты исследований по изучению цитокинов системы OPG/RANKL/RANK у пациентов с СД 2-го типа представлены в таблице 1.

Представленные в таблице работы, указывают на наличие повышенного содержания OPG в сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа. Кроме того, авторами отмечается наличие связи повышенных уровней OPG с показателями HbA1c, наличием невропатии, экскрецией альбумина нефропатии, провоспалительных цитокинов, сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2-го типа. Данные о связи повышенного уровня OPG с показателями костного метаболизма при СД 2-го типа противоречивы. Кроме того, результаты исследований по изучению содержания RANKL у пациентов с СД 2-го типа немногочисленны и носят неоднозначный характер.

Представленный анализ доступных литературных источников свидетельствует о целесообразности дифференцированного изучения цитокинов системы OPG/

RANKL/RANK у пациентов с СД 2-го.

Цель исследования заключалась в оценке содержания цитокинов OPG/RANKL/RANK системы у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и их возможной ассоциации с состоянием минеральной плотности кости (МПК) осевого скелета.

Рандомизированное контролируемое одномоментное исследование проведено на базе отделения эндокринологии УЗ «1-я городская клиническая больница г.Минска», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» (РЦМРИБ).

Критерии включения: пациенты с СД 2-го типа старше 18 лет.

Критерии исключения: женщины и мужчины старше 70 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 403 пациента с СД 2-го типа, группу контроля составили 226 условно здоровых

Таблица 1. Результаты исследований, изучавших содержание OPG у пациентов с СД 2-го типа

Автор, год	Характеристика группы		Результат
	СД-2/ контроль, n	Возраст/ длительность СД-2, лет	
S. T. Knudsen и соавт., 2003; Дания [2]	40/20 20 НТГ		↑ OPG при СД-2, чем в контроле (3,04±0,15 vs 2,54±0,16 нг/л, p= 0,05). OPG коррелировал с возрастом (r=0,33, p=0,003), HbA1c (r=0,36, p=0,001), экскрецией альбумина (r=0,27, p=0,02)
K. Suzuki и соавт., 2005; Япония [3]	M	-	↑ OPG при СД-2. OPG негативно коррелировал с МПК и ТРКФ
P.Secchiero и соавт., 2006; Италия [4]	88/41	65 (58-75)/ 10 (1-32)	↑ OPG, « RANKL. OPG коррелировал с гликемией (R=0,66) и RANKL (R= -0,84)
S.Yaturu и соавт., 2008; США [5]	50/59		↑ OPG при СД-2 (6,8±0,27 пмоль/л). OPG коррелировал с инсулином, ИР, СРБ, ФНО-а
G.D. Xiang и соавт., 2009; Китай [6]	154/46	Впервые выявленный	↑ OPG при СД-2. OPG негативно коррелировал с экскрецией альбумина (r = -0,602)
H.M.Terekeci и соавт., 2009; Турция [7]	42/24	-	↑ OPG при СД-2. OPG позитивно коррелировал с невропатией, длительностью диабета, HbA1c, возрастом, апополипротеином А и В
I.Nabipour и соавт., 2010; Иран [8]	382	-	↑ OPG при СД-2 (4,33 +/- 1,70 vs 3,84 +/- 1,76 пмоль/л, p=0,016). Кардиоваскулярный риск при ↑ OPG (ОШ =2,21 (1,34-3,66; p =0,002)
M.Nybo и соавт., 2010; Дания [9]	305	-	↑ OPG при СД-2. OPG связан с невропатией (p=0,006)
H. Reinhard и соавт., 2010; Дания [10]	283	53,9±8,8/ 16,8 (0,2-23)	↑ OPG предиктор общей смертности при СД -2 независимый от традиционных кардиоваскулярных факторов риска, экскреции альбумина, уровня предсердного натрийуретического гормона
A.E. Altinova и соавт., 2011; Турция [11]	166	-	↑ OPG при плохой компенсации (HbA1c более 7%, чем при HbA1c менее 7% (4,0 (3,6-5,0 vs 3,5 (2,9-4,4) пмоль/л, p = 0,02); logOPG ассоциирован с возрастом (p< 0,001), HbA1c (p = 0,01) и МАУ (p = 0,02) (r = 0,25)
A.M. Blázquez-Medela и соавт., 2011; Испания [12]	52/54	-	↑ OPG при СД-2. OPG коррелировал с возрастом, ростом, гликемией, систолическим, диастолическим и пульсовым АД, гипертрофией левого желудочка, скоростью распространения пульсовой волны
P. Rozas Moreno и соавт., 2012; Испания [13]	68 M/43	-	↑ OPG (5,12±1,59 vs 3,76±1,98 пмоль/л; p<0,05); ассоциирован с кардиоваскулярной патологией; не выявлено связи с МПК, переломами позвонков
E.P. O'Sullivan и соавт., 2012; Ирландия [14]	62/58	-	↑ OPG, « RANKL при СД-2. OPG коррелировал с ИЛ-6. ↑ OPG – маркер поражения сосудов при СД-2

человек соответствующего возраста и пола.

У всех пациентов с СД 2-го типа и лиц контрольных групп 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.

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 «Cormau» (Польша).

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

Уровни 25 (OH)D (кальцидиол) исследовались в сыворотке крови на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

Исследование паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови проводилось на иммуноферментном автоматизированном анализаторе AXSYM производства «Abbot» с применением реагентов «Abbot» (США).

Согласно рекомендации EASD/ADA 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) [17].

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

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 проекции составляет 0,04 мЗв. Проводилось исследование МПК (BMD-bone mineral density ($г/см^2$); Z-критерия (Z-score), T-критерия (T-score) в области поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4), и проксимального отдела бедра (шейка бедра (ШБ) - писк, область Варда - upper писк, область большого вертела – trochanter, проксимальный отдел бедра (ПОБ)

– total hip). Также исследовалось состояние МПК ($г/см^2$) костей кистей обеих рук.

Для количественной оценки МПК у обследованных пациентов с СД 2-го типа и контроля использовался T-критерий [15], с верификацией остеопении при значении T-критерия менее -1,0; остеопороза – менее -2,5.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов производилась с помощью программ Excel 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 (r_s) при распределении, отличном от нормального.

Оценка содержания OPG и RANKL у женщин репродуктивного возраста и мужчин моложе 50 лет с СД 2-го типа. Клиническая характеристика пациентов с СД 2-го типа представлена в таблице 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с СД 2-го типа (женщины репродуктивного возраста и мужчины в возрасте до 50 лет) и лиц контрольной группы, $m \pm SD(95\%DI)$ или Me(LQ-UQ)

Параметр	СД 2-го типа, n= 51	Группа контроля, n= 77	ДР
Возраст, лет	46,0 (45,0-48,0)	45,73±2,65 (2,14-3,47)	U=879,0; p=0,91
Длительность СД 2-го типа, лет	6,69±5,15 (4,31-6,4)	--	--
Возраст манифестации СД 2-го типа, лет	40,0 (35,0-43,0)	--	--
Рост, см	168,27±9,89 (8,28-12,3)	169,3±8,05 (6,51-10,55)	p=0,61
Масса тела, кг	87,56±18,1 (15,14-22,5)	92,3±13,2 (10,68-17,3)	p=0,19
ИМТ, кг/м ²	31,00±6,61 (5,53-8,21)	32,32±4,89 (3,96-6,41)	p=0,32
ОТ, см	101,78±12,1 (9,81-15,78)	98,81±13,14 (10,3-18,14)	p=0,32
Суточная доза инсулина	51,12±19,0 (15,23-25,26)	--	--
HbA1c, %	8,79±2,0 (1,46-3,15)	4,68±0,39 (0,3-0,54)	U=0,0; p<0,001

Клинический обзор

Полученные нами результаты по оценке уровней цитокинов системы OPG/RANKL/RANK и соотношения RANKL/OPG у женщин репродуктивного возраста и мужчин моложе 50 лет с СД 2-го типа и группы контроля представлен в таблице 3.

Таблица 3. Показатели цитокинов системы OPG/RANKL/RANK и соотношения RANKL/OPG у пациентов с СД 2-го типа и группы контроля, $m \pm SD(95\%DI)$ или $Me(LQ-UQ)$

Параметр	СД 2-го типа, n=20	Группа контроля, n=15	ДР
OPG, пмоль/л	5,52 (4,52-6,57)	3,59 (2,59-4,59)	U=40,0; p<0,001
RANKL, пмоль/л	0,25 (0,04-0,42)	0,07 (0,06-0,25)	U=132,5; p=0,42
RANKL/OPG	0,03 (0,004-0,07)	0,02 (0,01-0,11)	U=126,5; p=0,43

Отмечено достоверное повышение уровня OPG (5,52 (4,52-6,57) vs 3,59 (2,59-4,59) пмоль/л; U=40,0; p<0,001) в сравнении с контрольной группой. В тоже время не выявлено статистически значимых различий в содержании RANKL и соотношения RANKL/OPG между пациентами с СД 2-го типа и группой контроля.

Распределение пациентов с СД 2-го типа и группы контроля с учетом показателей OPG представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение пациентов с СД 2-го типа и группы контроля с учетом показателей OPG, абс. (%)

Параметр	СД 2-го типа	Контрольная группа	ДР
OPG, пмоль/л: - более 5,8 - менее 5,8	9 (45,0) 11 (55,0)	0 15 (100,0)	F=0,26; p=0,002

Выявлено достоверно большее количество пациентов со значениями OPG более 5,8 пмоль/л среди пациентов с СД 2-го типа.

С помощью корреляционного анализа (r_s — коэффициент корреляции Спирмена) исследована связь уровня OPG с клинико-anamnestическими данными и показателями МПК у пациентов с СД 2-го типа (всего проанализировано 123 параметра, в таблице 5 приведены данные о наиболее значимых связях).

Таблица 5. Связь уровня OPG с клинико-anamnestическими данными и показателями МПК у пациентов с СД 2-го типа

Параметр	Коэффициент Спирмена (r_s)	p
Кальцидиол	-0,53	0,05
МПК (L1-LIV):	-0,55	0,01

Наличие отрицательной корреляции с показателями МПК в области позвоночника указывает на необходимость более детального анализа связи OPG с количественными параметрами костной прочности у пациентов с СД 2-го типа.

Оценка содержания OPG и RANKL у мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа. Клиническая характеристика пациентов с СД 2-го типа представлена в таблице 6.

Таблица 6. Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД 2-го типа (мужчины старше 50 лет) и группы контроля, $m \pm SD(95\%DI)$ или $Me(LQ-UQ)$

Параметр	СД 2-го типа, n= 67	Группа контроля, n= 42	ДР
Возраст, лет	58,85±5,83 (4,98-7,02)	58,97±6,9 (5,7-8,8)	p=0,92
Длительность СД 2-го типа, лет	9,04±5,36 (4,58-6,48)	--	--
Возраст манифестации СД 2-го типа, лет	49,82±7,42 (6,35-8,95)	--	--
Рост, см	173,94±6,69 (5,71-8,96)	172,08±6,01 (4,94-7,66)	p=0,15
Масса тела, кг	91,68±13,08 (11,18-15,76)	90,64±12,62 (10,4-16,09)	p=0,68
ИМТ, кг/м ²	30,31±4,02 (3,44-4,85)	30,63±4,12 (3,39-5,25)	p=0,69
ОТ, см	104,29±9,77 (8,1-12,3)	101,93±8,4 (6,15-13,25)	p=0,4
Суточная доза инсулина	41,53±20,79 (17,03-26,7)	--	--
HbA1c, %	8,69±0,74 (0,63-0,89)	4,76±0,4 (0,32-0,53)	p<0,001

Полученные нами результаты по оценке уровней цитокинов системы OPG/RANKL/RANK и соотношения RANKL/OPG у мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа и группы контроля представлен в таблице 7.

Таблица 7. Показатели цитокинов системы OPG/RANKL/RANK и соотношения RANKL/OPG у мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа и группы контроля, $m \pm SD(95\%DI)$ или $Me(LQ-UQ)$

Параметр	СД 2-го типа, n=32	Группа контроля, n=18	ДР
OPG, пмоль/л	6,51 (6,01-7,0)	4,31 (3,81-5,13)	U=24,5; p<0,001
RANKL, пмоль/л	0,1 (0,05-0,12)	0,09 (0,08-0,1)	U=248,0; p=0,52
RANKL/OPG	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	U=175,0; p=0,04

Отмечено достоверное повышение уровня OPG (6,51 (6,01-7,0) vs 4,31(3,81-5,13) пмоль/л; U=24,5; p<0,001) и снижение RANKL/OPG (0,02 (0,01-0,02) vs 0,02 (0,02-0,03); U=175,0; p=0,04) в сравнении с контрольной группой. В тоже время не выявлено статистически значимых различий уровня RANKL (0,1(0,05-0,12) vs 0,09 (0,08-0,1) пмоль/л; U=248,0; p=0,52) между пациентами с СД 2-го типа и группой контроля.

Распределение пациентов с СД 2-го типа и группы контроля с учетом показателей OPG и RANKL представлено в таблице 8.

Таблица 8. Распределение пациентов с СД 2-го типа и группы контроля с учетом показателей OPG и RANKL, абс. (%)

Параметр	СД 2-го типа	Контрольная группа	ДР
OPG, пмоль/л: - 6,7 и более - менее 6,7	13 (40,6) 19 (59,4)	0 18 (100,0)	F=0,19; p=0,001
RANKL/OPG: - 0,01 и более - менее 0,01	21 (72,4) 8 (27,6)	16 (88,9) 2 (11,1)	F=0,03; p=0,17

Выявлено достоверно большее количество пациентов со значениями OPG более 6,7 пмоль/л среди пациентов с СД 2-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 2-го типа (всего проанализировано 123 параметра, в таблице 9 приведены данные о наиболее значимых связях).

Таблица 9. Связь уровня OPG с клинико-анамнестическими данными и показателями МПК у пациентов с СД 2-го типа

Параметр	Коэффициент Спирмена (r_s)	p
МПК (Всего тела)	-0,51	0,05
RANKL	-0,79	<0,001

Наличие отрицательной корреляции с показателями МПК (Всего тела) указывает на наличие сочетанных изменений указанных параметров и необходимости дальнейшего анализа связи OPG с количественными параметрами костной прочности у пациентов с СД 2-го типа.

Оценка содержания OPG и RANKL у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа. Клиническая характеристика пациентов с СД 2-го типа представлена в таблице 10.

Таблица 10. Клиническая характеристика, обследованных постменопаузальных женщин с СД 2-го типа и группы контроля, $m \pm SD(95\%DI)$ или $Me(LQ-UQ)$

Параметр	СД 2-го типа, n=285	Группа контроля, n=107	ДР
Возраст, лет	59,0 (56,0-67,0)	59,0 (57,0-61,0)	U=13737,0; p=0,13
Длительность СД 2-го типа, лет	10,0 (5,0-15,0)	--	--
Возраст манифестации СД 2-го типа, лет	49,7 \pm 8,3 (7,63-8,99)	--	--
Рост, см	161,2 \pm 6,02 (5,56-6,55)	161,25 \pm 5,07 (4,47-5,85)	p=0,91
Масса тела, кг	84,16 \pm 15,82 (14,62-17,23)	83,75 \pm 12,41 (10,94-14,33)	p=0,81
ИМТ, кг/м ²	32,35 \pm 5,75 (5,31-6,26)	32,27 \pm 4,96 (4,38-5,73)	p=0,89
ОТ, см	102,87 \pm 13,29 (12,12-14,72)	105,0 (80,0-108,0)	U=5416,0; p=0,11
Суточная доза инсулина	51,12 \pm 19,0 (15,23-25,26)	--	--
Длительность менопаузы, лет	11,73 \pm 6,34 (5,85-6,9)	11,0 (8,0-15,0)	U=14428,5; p=0,41
НвА1с, %	8,7 \pm 0,95 (0,85-1,07)	5,0 (4,3-5,2)	U=0,0; p<0,13

Полученные нами результаты по оценке уровней цитокинов системы OPG/RANKL/RANK и соотношения RANKL/OPG у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа и группы контроля представлен в таблице 11.

Таблица 11. Показатели цитокинов системы OPG/RANKL/RANK и соотношения RANKL/OPG у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа и группы контроля, $m \pm SD(95\%DI)$ или $Me(LQ-UQ)$

Параметр	СД 2-го типа, n=85	Группа контроля, n=47	ДР
OPG, пмоль/л	6,17 \pm 1,44 (1,26-1,67)	4,3 \pm 1,15 (0,95-1,44)	p<0,001
RANKL, пмоль/л	0,08 (0,05-0,11)	0,06 (0,05-0,1)	U=1838,0; p=0,45
RANKL/OPG	0,01 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,03)	U=1560,5; p=0,04

Отмечено достоверное повышение уровня OPG (6,17 \pm 1,44(1,26-1,67)vs 4,3 \pm 1,15(0,95-1,44) пмоль/л; p<0,001) и снижение RANKL/OPG (0,01 (0,01-0,02) vs 0,01 (0,01-0,03); U=1560,5; p=0,04) в сравнении с контрольной группой. В тоже время не выявлено статистически значимых различий уровня RANKL (0,08(0,05-0,11) vs 0,06(0,05-0,1) пмоль/л; U=1838,0;p=0,45) между пациентками с СД 2-го типа и группой контроля.

Распределение пациенток с СД 2-го типа и группы контроля с учетом показателей OPG и RANKL представлено в таблице 12.

Таблица 12. Распределение постменопаузальных женщин с СД 2-го типа и лиц группы контроля с учетом показателей OPG и RANKL, абс. (%)

Параметр	СД 2-го типа	Контрольная группа	ДР
OPG, пмоль/л: - более 7,2 - 7,2 и менее	25 (24,8) 76 (75,2)	0 47 (100,0)	F=0,09; p<0,001
RANKL/OPG: - 0,01 и более - менее 0,01	54 (64,3) 30 (35,7)	36 (76,6) 11(23,4)	c ₂ =2,1; p=0,17

Выявлено достоверно большее количество пациентов со значениями OPG более 7,2 пмоль/л среди пациентов с СД 2-го типа.

С помощью корреляционного анализа (r_s — коэффициент корреляции Спирмена) исследована связь уровня OPG с клинико-анамнестическими данными и показателями МПК у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа (всего проанализировано 123 параметра, в таблице 13 приведены данные о наиболее значимых связях).

Таблица 13. Связь уровня OPG с клинико-анамнестическими данными и показателями МПК у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа

Параметр	Коэффициент Спирмена (r_s)	p
МПК (L1-LIV)	-0,21	0,04
25 (ОН) D3	-0,25	0,03
СКФ	-0,27	0,01
ЩФ	-0,39	0,002
RANKL	-0,67	<0,001
RANKL/OPG	-0,8	<0,001

Клинический обзор

Наличие отрицательной корреляции с показателями МПК (Всего тела) указывает на возможность дальнейшего анализа связи OPG с количественными параметрами костной прочности у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа.

Таким образом, результаты дифференцированной оценки содержания цитокинов OPG/RANKL/RANK системы у пациентов с СД 2-го типа свидетельствуют о том, что:

- у женщин репродуктивного возраста и мужчин моложе 50 лет с СД 2-го типа выявлено достоверное повышение OPG (5,52 (4,52-6,57) vs 3,59 (2,59-4,59) пмоль/л; $U=40,0$; $p<0,001$) у пациентов с СД 2-го типа; в тоже время не выявлено статистически значимых различий в содержании RANKL (0,25(0,04-0,42) vs 0,07 (0,06-0,25); $U=132,5$; $p=0,42$) и соотношения RANKL/OPG (0,03 (0,004-0,07) vs 0,02 (0,01-0,11) $U=126,5$; $p=0,43$) между пациентами с СД 2-го типа и группой контроля.

- у мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа выявлено достоверное повышение OPG (6,51 (6,01-7,0) vs 4,31(3,81-5,13) пмоль/л; $U=24,5$; $p<0,001$) и снижение RANKL/OPG (0,02 (0,01-0,02) vs 0,02(0,02-0,03); $U=175,0$; $p=0,04$) у мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа; в тоже время не выявлено статистически значимых различий соотношения RANKL (0,1(0,05-0,12) vs 0,09 (0,08-0,1) пмоль/л; $U=248,0$; $p=0,52$) между пациентами с СД 2-го типа и группой контроля;

- у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа выявлено достоверное повышение OPG (6,17±1,44(1,26-1,67)vs 4,3±1,15(0,95-1,44) пмоль/л; $p<0,001$) и снижение RANKL/OPG (0,01 (0,01-0,02) vs 0,01 (0,01-0,03); $U=1560,5$; $p=0,04$) в сравнении с контрольной группой; в тоже время не выявлено статистически значимых различий соотношения RANKL (0,08(0,05-0,11) vs 0,06(0,05-0,1) пмоль/л; $U=1838,0$; $p=0,45$) между пациентками с СД 2-го типа и группой контроля.

Литература

1. *Reginster, J.-Y.* Innovation in skeletal medicine / J.-Y. Reginster, R. Riz-zoli / Elsevier, 2008. – 230 p.
2. *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.
3. *Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications / S. T.*

Knudsen [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2003. - №149. - P.39–42.

4. *Osteoclastic function is accelerated in male patients with type 2 diabetes mellitus: the preventive role of osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin (OCIF/OPG) on the decrease of bone mineral density / K. Suzuki [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2005. - №2, Vol.68. – P.117-125.

5. *An Increased Osteoprotegerin Serum Release Characterizes the Early Onset of Diabetes Mellitus and May Contribute to Endothelial Cell Dys-function / P.Secchiero [et al.] // A.J.P.* – 2006. - №6, Vol. 169. – P. 2236-2244.

6. *Yaturu, S.* Relationship of elevated osteoprotegerin with insulin re-sistance, CRP, and TNF-alpha levels in men with type 2 diabetes/ S.Yaturu, J. Rains, S.K.Jain // *Cytokine.* – 2008. - №1, Vol.44. – P.168-171.

7. *Association between plasma osteoprotegerin concentrations and urinary albumin excretion in Type 2 diabetes / G.D. Xiang [et al.] // Diabet. Med.* – 2009. - №4, Vol.26. - P. 397-403.

8. *Plasma osteoprotegerin concentrations in type 2 diabetic patients and its association with neuropathy / H.M.Terekeci [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2009. - №3, Vol.117. – P.119-123.

9. *Nabipour, I.* Osteoprotegerin in relation to type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome in postmenopausal women / I.Nabipour [et al.] // 2010. -№5, Vol.59. – P.742-747.

10. *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.

11. *Osteoprotegerin and Mortality in Type 2 Diabetic Patients / H. Reinhard [et al.] // Diabetes care.* – 2010. - №12, Vol. 33. – P.2561-2566.

12. *Relationship between serum osteoprotegerin, glycemic control, renal function and markers of atherosclerosis in type 2 diabetes/A.E. Alti-nova [et al.] //Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2011. - №4, Vol.71. – P.340-343.

13. *Osteoprotegerin is associated with cardiovascular risk in hypertension and/or diabetes /A.M. Blázquez-Medela [et al.] // Eur. J. Clin. Invest.* – 2012. - №5, Vol.42. – P.548-556.

14. *Serum osteoprotegerin: bone or cardiovascular marker in type 2 diabetes males? / P. Rozas Moreno [et al.] //J Endocrinol. Invest.* – 2012 //http://onlinelibrary.wiley.com - Дата доступа: 19.12.2012.

15. *Osteoprotegerin and biomarkers of vascular inflammation in type 2 diabetes / E.P. O'Sullivan [et al.] //Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2010. - №6, Vol.26. – P.496-502.

Поступила 8.03.2013 г.