

А. П. Шепелькевич

## ФАКТОРЫ РИСКА НИЗКОЙ КОСТНОЙ МАССЫ У ПАЦИЕНТОВ С СД 1-го ТИПА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОСТЕОПОРОЗОМ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье 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. Проведенный сравнительный анализ позволил выделить и стратифицировать наиболее значимые из известных факторов риска нМПК у пациентов с СД 1-го типа (в порядке убывания значимости): 1) ЩФ менее 98 МЕ/л; 2) протезирование зубов; 3) остеокальцин менее 13 нг/мл; 4) уровень OPG более 5,9 пмоль/л; 5) низкая физическая активность (менее 420 мин в неделю).

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

А. P. Shepelkevich

### RISK FACTORS OF LOW BONE WEIGHT AT PATIENTS WITH SD OF THE 1ST TYPE ASSOCIATED WITH OSTEOPOROSIS IN THE GENERAL POPULATION

Выявление факторов риска низкой костной массы у пациентов с СД 1-го типа является предметом непреходящего интереса, поскольку их уточнение представляет как научный, так и практический интерес, учитывая возможность более глубокого понимания патогенетических механизмов нарушения костной прочности с одной стороны и оптимизацию методов ранней диагностики с другой [1–4].

Клинические исследования последних лет позволили выявить ряд клинико-анамнестических факторов, ассоциированных с развитием низкой минеральной плотности кости (нМПК) у пациентов с СД 1-го типа [5–19]. Представляет интерес оценка факторов риска развития нМПК у женщин репродуктивного возраста и мужчин в возрасте до 50 лет, проживающих в Республике Беларусь. С учетом результатов, полученных исследователями данной проблемы, у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой проанализированы известные и наиболее доказанные факторы риска развития нМПК, ассоциированные с ОП в общей популяции.

**Цель исследования** заключалась в оценке факторов риска развития нМПК, ассоциированных с остеопорозом (ОП) в общей популяции, у женщин репродуктивного возраста и мужчин в возрасте до 50 лет с сахарным диабетом 1-го типа, проживающих в Республике Беларусь.

**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 данному анкетированию, 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 иммуоферментного электрохемилюминисцентного анализа на автоматизированной системе плащечного иммуоферментного 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 «Corma» (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),  $\beta$ -СТХ ( $\beta$ -КроссЛапс) методом иммуоферментного электрохемилюминисцентного анализа на иммуоферментной системе MODULAR E 170 производства «Roche Diagnostics» с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия).

Уровни остеопротегерина (OPG) в сыворотке крови исследовались на автоматизированной системе плащечного иммуоферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

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

Согласно рекомендациям EASD/ADA, 2007 года оценка компенсации углеводного обмена проводилась на основании

## Оригинальные научные публикации

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 проекции составляет 0,04 мЗв. Проводилось исследование МПК (BMD-bone mineral density (г/см<sup>2</sup>); Z-критерия (Z-score), T-критерия (T-score) в области поясничного отдела позвоночника (L<sub>1</sub>-L<sub>IV</sub>), и проксимального отдела бедра (шейка бедра (ШБ) – **песк, область Варда** – upper neck, область большого вертела – trochanter, проксимальный отдел бедра (ПОБ) – total hip). Также исследовалось состояние МПК (г/см<sup>2</sup>) костей кистей обеих рук.

Для количественной оценки МПК у обследованных пациентов с СД 1-го типа и контроля использовался **Z-критерий** [1–4], 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  $\chi^2$  Пирсона. Для описания взаимосвязи двух количественных признаков использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r) при нормальном распределении и Спирмена (r<sub>s</sub>) при распределении, отличном от нормального [21].

**Результаты и обсуждение.** В исследование включено 210 пациентов с СД 1-го типа, 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±1,35%.

Для определения факторов риска развития нМПК пациенты с СД 1-го типа были разделены на две подгруппы в зависимости от показателей Z-критерия:

- подгруппа с нормальными значениями МПК (нормМПК) – Z-критерий более – 2,0;
- подгруппа с низкими значениями МПК (нМПК) – Z-критерий – 2,0 и менее представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика выделенных подгрупп пациентов с СД 1-го типа в зависимости от показателей Z-критерия,  $m \pm SD(95\%DI)$  или  $Me(LQ-UQ)$

Параметр	НормМПК, n= 168	Критерий Колмогорова-Смирнова, p	нМПК, n= 42	Критерий Колмогорова-Смирнова, p	ДР
<i>Клинико-anamnestические данные</i>					
Возраст, лет	34,27±8,97 (8,1–10,05)	<0,15	30,5±9,85 (8,11–12,56)	>0,05	U=2599,5; p=0,008
Пол: – мужчины – женщины	66 (39,3) 102 (60,7)		15 (35,7) 27 (64,3)		$\chi^2=0,2$ ; p=0,73
Длительность СД 1-го типа, лет	12,0(8,0–20,0)	<0,05	13,91±6,08 (5,01–7,76)	>0,2	U=361,5; p=0,64
Возраст манифестации СД 1-го типа, лет	20,43±8,89 (8,03–9,95)	>0,2	16,57±8,02 (6,6–10,23)	>0,2	p=0,01
Рост, см	170,1±8,63 (7,79–9,66)	>0,2	168,03±8,92 (7,34–11,37)	>0,2	p=0,17
Масса тела, кг	70,67±13,16 (11,89–14,74)	<0,2	66,86±14,71 (12,11–18,76)	>0,2	p=0,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,6 (22,0–26,4)	<0,05	23,61±4,61 (3,8–5,88)	>0,2	U=943,5; p=0,1
Доза короткого инсулина, ЕД/сут	24,0 (20,0–30,0)	<0,05	26,1±9,34 (7,69–11,91)	>0,2	U=291,0; p=0,5
Доза продленного инсулина, ЕД/сут	24,0 (17,0–30,0)	<0,01	21,71±8,64 (7,11–11,01)	>0,2	U=067,0; p=0,2
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	48,0 (40,0–57,0)	<0,05	47,81±16,08 (13,23–20,51)	>0,2	U=361,5; p=0,64
Невропатия: - да - нет	140 (83,3) 28 (16,7)		40 (95,2) 2 (4,8)		F=0,02; p=0,049
Ретинопатия: – да непролиферативная стадия препролиферативная стадия пролиферативная стадия – нет	127 (75,6): 55 (32,8) 58 (34,5) 14 (8,3) 41 (24,4)		36 (85,7): 19 (45,2) 5 (11,9) 12 (28,6) 6 (14,3)		$\chi^2=19,9$ ; p<0,001
<i>Лабораторные данные</i>					
HbA1c, %	7,4 (7,0–8,6)	<0,01	8,69±0,95 (0,78–1,21)	>0,2	U=1532,0; p<0,001
ICA 2 Screen, ЕД/мл	60,71 (26,59–450,0)	<0,01	179,67±165,49 (115,63–290,42)	>0,2	U=275,1; p=1,0

Параметр	НормМПК, n= 168	Критерий Колмогорова-Смирнова, р	нМПК, n= 42	Критерий Колмогорова-Смирнова, р	ДР
рСКФ, мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	79,0±17,52 (15,83–19,62)	>0,2	72,05±17,61 (14,49–22,46)	>0,2	р=0,02
ЩФ, МЕ/л	144,53±45,34 (38,75–54,65)	>0,2	100,73±11,63 (9,55–14,89)	>0,2	р<0,001
Остеокальцин, нг/мл	15,86±7,04 (6,01–8,5)	>0,2	10,7 (9,5–14,44)	>0,05	U=45,0; р=0,049
СТХ (β-кросслапс), пг/мл	0,342±0,22 (0,19–0,27)	>0,15	0,52±0,27 (0,21–0,36)	>0,15	р=0,001
ОРГ, пмоль/л	4,09±1,43 (1,21–1,74)	>0,2	5,03±1,26 (1,02–1,66)	<0,15	р=0,002
<b>Инструментальные данные</b>					
МПК (L <sub>1</sub> -L <sub>IV</sub> ), г/см <sup>2</sup>	1,16±0,11 (0,1–0,13)	>0,2	0,96±0,14 (0,12–0,18)	>0,2	р<0,001
МПК (ШБ), г/см <sup>2</sup>	0,93±0,11 (0,1–0,12)	>0,2	0,75±0,12 (0,1–0,15)	>0,2	р<0,001
МПК (ОВ), г/см <sup>2</sup>	0,78±0,13 (0,12–0,15)	>0,2	0,6±0,12 (0,1–0,16)	<0,1	р<0,001
МПК (ОБВ), г/см <sup>2</sup>	0,78±0,12 (0,1–0,13)	>0,2	0,6±0,12 (0,1–0,15)	>0,2	р<0,001
МПК (ПОБ), г/см <sup>2</sup>	0,97±0,12 (0,1–0,13)	>0,2	0,76±0,13 (0,11–0,16)	>0,2	р<0,001
МПК (Всего тела), г/см <sup>2</sup>	1,15±0,07 (0,06–0,09)	>0,2	1,0±0,1 (0,08–0,14)	>0,2	р<0,001

Распределение пациентов с СД 1-го типа с учетом данных анкетирования представлено в таблице 2.

Результаты анкетирования свидетельствуют о наличии достоверно (F=0,01; р=0,003) большего количества пациентов с протезированием зубов в подгруппе с нМПК – 26,2%, чем с нормальными значениями МПК – 8,3% соответственно. Также отмечено меньшее количество пациентов с рекомендуемым уровнем физической нагрузки в подгруппе с нМПК (54,8% vs 67,3%;  $\chi^2=6,98$ , р=0,01).

У пациентов с СД 1-го типа рассчитаны ОШ (вероятности развития нМПК у пациента с СД 1-го типа при наличии данного признака) по отношению к подгруппе с нМПК (таблица 3).

**Показатели костного метаболизма.** Большинство исследований, изучавших содержание маркеров костного метаболизма при СД 1-го типа, отличаются небольшим количеством обследованных пациентов. В целом результаты как экспериментальных так и клинических исследований свидетельствуют о снижении преимущественно маркеров костеобразования [9,22,23], в тоже время как значения маркеров костной резорбции в большинстве работ статистически не отличались от контрольной группы.

В исследовании L. D. Mastrandrea и соавт. [24], 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±3,3 vs 8,0±2,9 нг/мл; р=0,04) после коррективы 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. Lamacchi и соавт. [25], включавшем 18 пациентов с СД 1-го типа без наличия хронических осложнений заболевания и 21 человека контрольной группы, выявлены достоверные снижения остеокальцина (28,4±16,4 vs 41,2±14,6 нг/мл; р=0,005) и костноспецифической ЩФ (51,3±11,8 vs 61,7±10,6 ЕД/л; р= 0,006). Однако не было выявлено корреляции маркеров костеобразования с показателями МПК.

**Таблица 2. Распределение пациентов с СД 1-го типа с учетом данных анкетирования**

Признак	нормМПК, n= 168	нМПК, n= 42	ДР
Наличие переломов в анамнезе: – да – нет	30 (17,9) 138 (82,1)	9 (21,4) 33 (78,6)	$\chi^2 = 0,3$ ; р= 0,66
Наличие переломов у родственников первой линии родства: – да – нет	17 (10,1) 151 (89,9)	6 (14,3) 36 (85,7)	$\chi^2 = 0,6$ ; р= 0,42
Наличие гипогликемий: – да – нет	53 (31,5) 115 (68,5)	10 (23,8) 32 (76,2)	$\chi^2 = 1,6$ ; р= 0,66
Снижение роста более 4-х см в течение жизни: – да – нет	12 (7,1) 156 (92,9)	2 (4,8) 40 (95,2)	F= 0,0; р= 0,74
Количество падений в течение последнего года – да – нет	11 (6,5) 157 (93,5)	1 (2,4) 41 (97,6)	F= 0,01; р= 0,47
Протезирование зубов: – да – нет	14 (8,3) 154 (91,7)	11 (26,2) 31 (73,8)	F= 0,01; р= 0,003
Курение: – да – нет	30 (17,9) 138 (82,1)	6 (14,3) 36 (85,7)	$\chi^2 = 0,3$ ; р= 0,65
Физическая активность (ходьба), мин/нед: – 420 и более – менее 420	113 (67,3) 55 (32,7)	23 (54,8) 19 (45,2)	$\chi^2 = 6,98$ ; р= 0,01
Пребывание на солнце менее 10 мин/день: – менее – более	142 (84,5) 26 (15,5)	35 (83,3) 7 (16,7)	$\chi^2 = 0,04$ ; р= 0,82
Потребление кальция с продуктами питания, мг/сут: – более 1000 – менее 1000	11 (15,2) 61 (84,7)	3 (7,7) 36 (92,3)	F= 1,32; р= 0,37
Прием левотироксина: – да – нет	7 (4,2) 161 (95,8)	1 (2,4) 41 (97,6)	F= 0,0; р= 1,0
Прием ГКС в анамнезе: – да – нет	1 (0,6) 167 (99,4)	1 (2,4) 41 (97,6)	F= 0,0; р= 0,36

## Оригинальные научные публикации

Таблица 3. Клинико-анамнестические факторы риска развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа

Признак	$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ
Ассоциированные с СД 1-го типа				
pСКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	26,0	<0,001	7,34	4,52–11,9
HbA1c более 7,5%	19,1	<0,001	6,68	2,97–15,01
Наличие пролиферативной ретинопатии	19,9	0,001	4,4	2,59–7,46
Наличие невропатии	3,9	0,049	4,0	1,02–15,68
Возраст манифестации СД 1-го типа менее 18 лет	5,2	0,026	2,23	1,26–3,95
Ассоциированные с ОП				
ЩФ менее 98 МЕ/л	50,4	0,003	7,15	4,75–10,78
Протезирование зубов	10,2	0,003	3,9	2,26–6,74
Остеокальцин менее 13 нг/мл	8,5	0,004	3,83	1,96–7,48
Уровень OPG более 5,9 пмоль/л	10,7	0,04	3,05	1,83–5,09
Низкая физическая активность менее 420 мин в неделю	6,98	0,012	2,49	1,45–4,26

Таблица 4. Показатели маркеров костного метаболизма у пациентов с СД 1-го типа и в группе контроля

Параметр	нормМПК, n= 168	Критерий Колмогорова-Смирнова, p	нМПК, n= 42	Критерий Колмогорова-Смирнова, p	ДР
ЩФ, МЕ/л	144,53±45,34 (38,75–54,65)	>0,2	100,73±11,63 (9,55–14,89)	>0,2	p<0,001
Остеокальцин, нг/мл	15,86±7,04 (6,01–8,5)	>0,2	10,7 (9,5–14,44)	>0,05	U=745,0; p=0,049
СТХ (β-кросслапс), пг/мл	0,342±0,22 (0,19–0,27)	>0,15	0,52±0,27 (0,21–0,36)	>0,15	p=0,001

В исследовании P. G. Masse и соавт. [26] 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±3,9 vs 8,6±3,6 нг/мл; p<0,01) и повышение содержания костноспецифичной ЩФ (64,0±9,3 vs 74,6±18,8 ЕД/л; p<0,01) у пациенток с СД 1-го типа. Не было выявлено статистически значимых различий содержания в моче дезоксипиридинолина.

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.

При проведении сравнительного анализа уровней костных маркеров в выделенных подгруппах с нормальной и сниженной МПК выявлено достоверное снижение ЩФ и остеокальцина у пациентов с нМПК; в то время как СТХ был выше в подгруппе с нМПК (таблица 4).

Кроме того, выявлено достоверно большее количество пациентов с СД 1-го типа и нМПК с несогласованными изменениями содержания костных маркеров в сыворотке крови (таблица 5).

Таблица 5. Данные о согласованности изменений костных маркеров у пациентов с нормальными и сниженными показателями МПК, абс. (%)

Параметр	Согласованные изменения	Несо согласованные изменения	ДР
нормМПК, n= 66	41 (62,1)	25 (37,9)	$\chi^2= 17,08$ ; p<0,001
нМПК, n= 30	5 (16,6)	25 (83,4)	

При расчете ОШ риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа и показателями ЩФ менее 98 МЕ/л составляет 7,15 (95 ДИ 4,75–10,78), содержанием остеокальцина менее 13 нг/мл – 3,83 (95% ДИ 1,96–7,48). В тоже время не получено значимости повышения уровня СТХ в качестве предиктора нМПК (20% vs 10,8%,  $\chi^2=1,5$ ; p=0,33).

Таким образом, установлена связь сниженных показателей маркеров (ЩФ, остеокальцина) костеобразования с состоянием МПК осевого скелета у пациентов с СД 1-го типа; кроме того, наличие уровня ЩФ менее 98 МЕ/л и остеокальцина менее 13 нг/мл могут рассматриваться в качестве факторов риска развития низкой костной массы у пациентов с СД 1-го типа.

**Гистоморфометрические характеристики костной ткани.** Данные о характере изменения процессов костного ремоделирования при СД 1-го типа изучаются как в рамках клинических исследований, так и экспериментальных работах []. Так в исследовании Y. Hamada и соавт. [27], изучавших показатели костной прочности и маркеры оксидативного стресса на животных моделях со стрептозоцин-индуцированным диабетом, через 12 недель наблюдения показатели фосфорно-кальциевого обмена (Ca, P, ПТГ) и функции почек не различались между группами. Однако данные рентгенологического исследования большеберцовой кости свидетельствовали о снижении трабекулярного объема; результаты гистоморфометрического анализа выявили наличие достоверного снижения, как параметров костеобразования (OV/BV, OS/BS, и BFR/BS), так и косной резорбции (ES/BS и OcS/BS) у животных с диабетом. Кроме того, было установлено повышение в моче 8-гидрокси-деоксигуанозина, маркера оксидативного повреждения ДНК, который также по результатам иммуногистохимического анализа выявлялся в остеообластах. Таки образом, авторы исследования сделали вывод о наличии у животных со стрептозоцин-индуцированным диабетом снижения костной прочности, обусловленной низким костным обменом и повышением оксидативного стресса.

В исследовании случай-контроль, проведенном L. A. G. Armas и соавт. [28] была проведена сравнительная

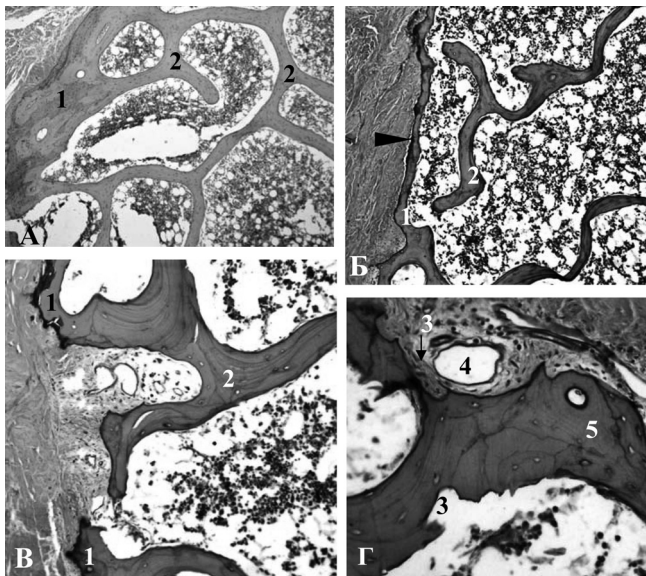


оценка гистоморфометрических параметров и результатов микро-КТ данных 18 биопсий пациентов с СД 1-го типа (без хронических осложнений заболевания) и лиц контрольной группы. 5 пациентов с СД 1-го типа имели низкоэнергетические переломы в анамнезе. Не было выявлено достоверных различий между пациентами с СД 1-го типа и контролем, как по исследованным гистоморфометрическим параметрам, так и данным микро-КТ. Однако у пациентов с СД 1-го типа и наличием переломов в анамнезе были установлены структурные и динамические различия по данным обоих методов исследования. Авторы пришли к выводу, что СД 1-го типа не приводит к изменению гистоморфологических и микро-КТ изменений костной ткани при отсутствии хронических осложнений диабета. Однако у пациентов с наличием переломов в анамнезе могут присутствовать дефекты костной микроархитектоники, лежащие в основе низкой прочности кости.

В нашем исследовании проводилась оценка статических морфометрических показателей костной ткани по данным аутопсии (костный фрагмент тела первого поясничного позвонка). У пациентов с СД 1-го типа выявлено достоверное снижение объема губчатой кости (10,9(9,9–12,4) vs. 15,25(12,1–18,4)%,  $U = 19,5$ ;  $p = 0,021$ ) и толщины трабекул (46,25(41,4–50,1) vs. 50,7(45,3–59,2) мкм,  $U = 22,5$ ;  $p = 0,038$ ) в сравнении с контролем.

Наряду с указанными изменениями губчатого вещества костной ткани в составе тела поясничного позвонка во всех образцах пациентов с СД 1-го типа определялись изменения гистологического строения компактного вещества (рисунок).

На достаточно большом протяжении тела позвонка полностью отсутствует кортикальная пластинка (рисунок 1-В). В результате имеется прямой контакт межтрабекулярных промежутков, заполненных клетками костного мозга,



Микроскопическое строение тела первого поясничного позвонка: А – препарат женщины 30 лет (контроль); Б, В, Г – препараты женщины 40 лет с сахарным диабетом 1-го типа: протяженный дефект кортикальной пластинки (Б); резкое истончение компактного вещества (указано стрелкой), отсутствие остеонной структуры компактного вещества (В); резорбция компактного вещества с периостальной (верхняя часть рисунка) и субпериостальной поверхностями кортикальной пластинки (Г). 1 – корковое вещество; 2 – губчатое вещество; 3 – резорбционная лакуна; 4 – кровеносный сосуд центрального канала разрушенного остеона; 5 – остеон в составе компактного вещества. Микрофотографии гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение: А, Б –  $\times 50$ ; В, Д, Е, Ж –  $\times 100$ ; Г –  $\times 200$

с соединительной тканью, расположенной снаружи от тела позвонка. Сохранившаяся кортикальная пластинка (компактное костное вещество) на значительном протяжении сильно истончена (рисунок 1-Б). Местами ее толщина меньше, чем ширина трабекул губчатого костного вещества. При этом в кортикальной пластинке отсутствуют остеоны, костные пластинки ориентированы параллельно поверхности тела позвонка и содержат единичные полости, заполненные остеócитами. Все это придает корковому веществу большое внешнее сходство с трабекулой губчатой кости. С периостальной поверхности коркового вещества выявляются глубокие резорбционные лакуны (рисунок 1-Г). Со стороны субкортикальной поверхности коркового вещества тела позвонка резорбционные лакуны встречаются редко.

В большинстве сохранившихся неповрежденными остеонами коркового вещества выявляется расширенный центральный канал, так называемый симптом «порозности», или «кортикальной остеопении». Канал остеона следует дифференцировать с ячейками, образованными балками губчатой костной ткани в субкортикальном слое тела позвонка. Центральный канал содержит кровеносные сосуды, окруженные соединительной тканью. В ячейках сети, образованной балками губчатого костного вещества, находятся структурные компоненты костного мозга. Кроме того, линии склеивания в трабекулах губчатого вещества располагаются более густо. В отдельных случаях центральный канал остеона имеет овальную форму (его длинный диаметр ориентирован параллельно поверхности тела позвонка). Встречается много «вскрытых» остеонов, в которых концентрические костные пластинки, окружающие центральный канал, имеют сквозной дефект (он практически всегда обращен в сторону надкостницы). Причем на препаратах отчетливо видно, что «вскрытие» центрального канала происходит за счет периостальной резорбции коркового вещества (рисунок 1-Г). Отмечается резорбция костных пластинок со стороны центрального канала остеона. В отдельных случаях в результате нарушения целостности костных пластинок двух соседних остеонов происходит объединение их центральных каналов. Образовавшаяся полость, в отличие от круглого центрального канала интактных остеонов, на срезе имеет неправильную геометрическую форму. При этом отчетливо видно, что остатки концентрических костных пластинок, составляющие стенки этой полости, изначально были ориентированы вокруг разных центров.

Полученные гистоморфометрические данные сопоставимы с изменениями статических параметров костной ткани, которые выявляются при сахарном диабете, индуцированном у экспериментальных животных [14,17]. Кроме того, полученные результаты подтверждают мнение о том, что остеопения/остеопороз являются одним из частых осложнений СД 1-го типа [1, 2, 3, 18]. В экспериментах *in vitro* показано, что в условиях гипергликемии нарушается экспрессия генов, детерминирующих фенотип остеобластов [17], ослабевает пролиферативный ответ остеобластов на инсулиноподобный фактор роста [19], нарушается минерализация костной ткани [20]. В присутствии достаточного количества эстрогенов замедляется скорость ремоделирования костной ткани в результате одновременной супрессии остеобластогенеза и остеокластогенеза. Резорбция костной ткани подавляется действием гормона через рецептор лиганда активатора ядерного фактора  $\kappa B$  (RANKL), за счет угнетения продукции прорезорбтивных цитокинов, а также за счет прямого воздействия на активность

## □ Оригинальные научные публикации

остеокластов и продолжительность жизни этих клеток [20,21,22]. При СД 1-го типа выявляются выраженные изменения костной ткани деструктивного характера. Эти изменения затрагивают одновременно компактное и губчатое костное вещество. Можно предположить, что они являются одной из значимых причин снижения механической прочности костной ткани. Отсутствие большого количества остеокластов свидетельствует о том, что выявляемые деструктивные изменения могут быть следствием нарушения баланса между процессами новообразования и разрушения костной ткани. У пациентов с СД 1-го типа потери костной ткани, по всей видимости, не могут быть восстановлены в полном объеме из-за угнетения функции остеообластов.

В ходе изучения и анализа образцов костной ткани нами выявлены специфические морфологические изменений кости при СД 1-го типа. Во всех исследованных случаях при СД 1-го типа (в том числе у молодых женщин)

отмечалось резкое истончение кортикальной пластинки и наличие больших по протяженности участков, на которых эта пластинка отсутствовала. Подобные изменения костной ткани описаны в литературе и ранее наблюдались нами при сенильном остеопорозе, но не встречались при других формах остеопороза [13].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при СД 1-го типа имеет место не только снижение минеральной плотности костной ткани, но также изменение качественных параметров костной ткани (снижение объема губчатой кости (10,9(9,9–12,4) vs. 15,25(12,1–18,4)%,  $U = 19,5$ ;  $p = 0,021$ ) и толщины трабекул (46,25(41,4–50,1) vs. 50,7(45,3–59,2) мкм,  $U = 22,5$ ;  $p = 0,038$ ).

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

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 [29]	26/45	9,8 / 5,5	↑ OPG при СД-1. OPG коррелировал с HbA1c ( $r = 0,56$ ; $P = 0,008$ ). Z-критерий ВUA 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 [30]	391	42 / 27	↑ OPG у пациентов с нефропатией ( $p < 0,001$ ), кардиоваскулярной патологией. OPG коррелировал с HbA1c, сист. АД
O. Alexopoulou и соавт., 2006 [31]	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 [32]	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 [33]	200	58,7 / 43	↑ OPG ассоциирован с риском развития нефропатии (ОШ 2,54; 95% ДИ 1,09–5,9)

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. [34], включавшего 35 пациентов с СД 1-го типа без микроальбуминурии и 25 лиц контрольной группы, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий уровней кальция, фосфора, ПТГ,  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , NTx, RANKL между указанными группами. Однако показатели OPG ( $1,98$  vs.  $2,98$  пмоль/л;  $p = 0,001$ ),  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ( $41,1$  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. [35], 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 и их возможной связи с параметрами костного метаболизма.

В нашем исследовании 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.

Кроме того, результаты корреляционного анализа подтвердили наличие связи уровня OPG с возрастом пациента и длительностью СД 1-го типа, а также с уровнем HbA1c. Наличие отрицательной корреляции с показателями МПК в области ШБ и ПОБ обосновало целесообразность более детального анализа связи OPG с количественными параметрами костной прочности у пациентов с СД 1-го типа.

При сравнении содержания OPG, RANKL и их соотношения между подгруппами с нормальной и низкой МПК осевого скелета выявлено достоверное снижение уровня OPG ( $4,09 \pm 1,43$  vs  $5,03 \pm 1,26$  пмоль/л;  $p = 0,002$ ) у пациентов с СД 1-го типа и нМПК. В тоже время значения RANKL ( $0,15 \pm 0,06$  vs  $0,17 \pm 0,06$  пмоль/л;  $p = 0,24$ ) и RANKL/OPG

( $0,03 \pm 0,02$  vs  $0,04 \pm 0,03$ ;  $p=0,26$ ) не различались между подгруппами пациентов. Повышение уровня OPG у пациентов с СД 1-го типа потенциально отражает возможность компенсаторного повышения уровня OPG на ранних стадиях потери костной плотности.

Риск развития нМПК у пациентов с уровнем OPG более  $5,9$  пмоль/л с учетом ОШ и 95% ДИ составляет  $3,05$  ( $1,83-5,09$ ). Таким образом, наличие повышенного уровня OPG у пациентов с СД 1-го типа может рассматриваться в качестве предиктора низкой МПК.

**Протезирование зубов.** В ходе многочисленных клинических исследований установлено, что сахарный диабет существенно увеличивает риск развития хронического периодонтита, а также способствует быстрому прогрессированию заболевания [36–38]. По данным W. A. Soskolne и A. Klinger [39] у пациентов с диабетом хронический периодонтит выявлен в 17,3% случаев, в контрольной группе – у 9% пациентов. На фоне диабета периодонтальный индекс Расселла более чем в два раза превышает его значение, определяемое в контрольной группе [40]. Проведенный G. W. Taylor [41] анализ научных публикаций показал, что в 44 из 48 научных статей подтверждается тесная взаимосвязь между сахарным диабетом и хроническим периодонтитом. Указанная взаимосвязь настолько значима, что H. Løe [42] предложил считать поражения периодонта «шестым осложнением» сахарного диабета.

Данные клинических исследований последнего десятилетия свидетельствуют о том, что удаление зубных отложений и сглаживание поверхности корня улучшает все клинические показатели состояния периодонта у пациентов с сахарным диабетом [43–45]. Первые статистически достоверные результаты регистрируются начиная с 3 месяца от начала лечения, а максимальный эффект достигается через 6 месяцев [46]. Существенное влияние на эффективность лечения оказывает уровень гликированного гемоглобина. Кроме того, в эксперименте J. A. Silva и соавт. [47] исследовались механизмы, ассоциированные с костной деструкцией у животных с периодонтитом на фоне стрептоцинуиндуцированного диабета в сравнении с контролем. Авторами установлена, как роль RANKL-зависимой резорбции костной ткани, так и наличие иных механизмов костных потерь при периодонтите на животных моделях с диабетом.

Результаты анкетирования свидетельствуют о наличии достоверно ( $F=0,01$ ;  $p=0,003$ ) большего количества пациентов с протезированием зубов в подгруппе с нМПК – 26,2%, чем с нормальными значениями МПК – 8,3% соответственно.

При расчете ОШ с 95% ДИ риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа и протезированием зубов составляет  $3,9$  ( $2,26-6,74$ ). Что свидетельствует о значимости в качестве предиктора потерь костной плотности, ассоциированной с СД 1-го типа.

**Физическая активность.** Формирование и поддержание структурной организации костной ткани в течение всей жизни связаны с мышечной активностью и механической нагрузкой на скелет. Большинство проспективных исследований подтверждают, что средние и относительно высокие физические нагрузки в молодом возрасте оказывают положительное воздействие как на формирование пика костной массы, так и на образование новой кости [1,4,48–50]. Среди определенных видов физической активности аэробика и силовые упражнения ассоциированы с повышением МПК позвоночника и замедлением потерь МПК в области проксимального отдела бедра, в то

время как регулярная ходьба приводит к повышению МПК в обоих отделах осевого скелета [1,4,48]. В то же время имеются убедительные данные, полученные как на европейской, так и на азиатской популяциях, свидетельствующие о том, что гиподинамия является статистически значимым фактором потери МПК и повышения риска перелома ШБ [51, 52].

В ходе нашего исследования не выявлено достоверных различий в количестве лиц с уровнем физической нагрузки (менее 420 мин/нед) между пациентами с СД 1-го типа и контрольной группой ( $37,1\%$  vs  $26\%$ ;  $\chi^2=3,1$ ,  $p=0,09$ ). В тоже время, при сравнении уровня физической активности между выделенными подгруппами с нормальными и низкими значениями МПК у пациентов с СД 1-го типа отмечено большее количество лиц с низкой физической активностью среди пациентов с нМПК ( $32,7\%$  vs  $45,2\%$ ;  $\chi^2=6,98$ ,  $p=0,01$ ). При расчете ОШ с 95% ДИ риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа и низкой физической активностью составляет  $2,49$  ( $1,45-4,26$ ). Что свидетельствует о значимости низкой физической активности в качестве предиктора потерь костной плотности, ассоциированной с СД 1-го типа.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ позволил выделить и стратифицировать наиболее значимые из известных факторов риска нМПК, ассоциированных с ОП в общей популяции, у пациентов с СД 1-го типа (в порядке убывания значимости): 1) ЩФ менее 98 МЕ/л; 2) протезирование зубов; 3) остеокальцин менее 13 нг/мл; 4) уровень OPG более  $5,9$  пмоль/л; 5) низкая физическая активность (менее 420 мин в неделю).

#### Литература

1. Руководство по остеопорозу / Л. И. Алексеева [и др.]; под общ. ред. Л. И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
2. 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.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine. Chapter: Osteoporosis / L. Kasper [et al.] – McGraw-Hill, 2005. – 1452 p.
4. 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.
5. Danielson, K. K. Poor Glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes / K. K. Danielson [et al.] // Osteoporos. Int. – 2009. – № 6, Vol. 20. – P. 923–933.
6. Rozadilla, A. Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus / A. Rozadilla [et al.] // Joint Bone Spine. – 2000. – № 7. – P. 215–218.
7. Munoz-Torres, M. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus / Munoz-Torres [et al.] // Calcif. Tissue. Int. – 1996. – № 58. – P. 316–319.
8. Campos, P. M. M. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: A prospective study / P. M. M. Campos [et al.] // Osteoporos. Int. – 2000. – № 11. – P. 455–459.
9. 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.
10. Lunt, H. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin-dependent) diabetes / H. Lunt [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1998. – № 40. – P. 31–38.
11. Ingberg, C. M. Body composition and bone mineral density in long-standing type 1 diabetes / C. M. Ingberg [et al.] // J. Intern. Med. – 2004. – № 255. – P. 392–398.



## □ Оригинальные научные публикации

12. *Clausen, P.* Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulin-independent diabetic patients / P. Clausen [et al.] // *Diabet. Med.* – 1997. – № 14. – P. 1038–1043.
13. *Rix, M.* Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes / M. Rix, H. Andreassen, P. Eskilsen // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22 – P. 827–831.
14. *Hadjidakis, D. J.* Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition / D. J. Hadjidakis [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2006. – № 20. – P. 302–307.
15. *Lopez-Ibarra, P. J.* Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult onset type 1 diabetes mellitus / P. J. Lopez-Ibarra [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2001. – № 7. – P. 346–351.
16. *Hamilton, E. J.* Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with Type 1 diabetes / E. J. Hamilton [et al.] // *Diabetic Medicine.* – 2009. – № 26. – P. 45–52.
17. *Miazgowski, T.* Bone mineral density and hip structural analysis in type 1 diabetic men / T. Miazgowski [et al.] // *European Journal of Endocrinology.* – 2007. – № 156. – P. 123–127.
18. *Alexopoulou, O.* Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients / O. Alexopoulou [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2006. – Vol. 32, № 5, Pt 1 – P. 453–458.
19. *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.
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. – N 150, Suppl. 9. – P. 604–12.
21. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.
22. *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.
23. *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.
24. *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.
25. *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.
26. *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.
27. *Hamada, Y.* Histomorphometric analysis of diabetic osteopenia in streptozotocin-induced diabetic mice: A possible role of oxidative stress // Y. Hamada, S. Kitazawa, R. Kitazawa, H. Fujii. – *Bone.* – 2007. – № 40. – P. 1408–1414.
28. *Armas, L. A. G.* Trabecular bone histomorphometry in humans with Type 1 Diabetes Mellitus / L. A. G. Armas, M. P. Akhter, A. Drincic, R. R. Recker // *Bone.* – 2012. – № 50. – P. 91–96.
29. *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.
30. *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.
31. *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.
32. *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.
33. *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.
34. *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.
35. *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.
36. *Katz, P. P.* Epidemiology and prevention of periodontal disease in individuals with diabetes / P. P. Katz [et al.] // *Diabetes Care.* – 1991. – Vol. 14, № 5. – P. 375–385.
37. *Mealey, B. L.* American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases / B. L. Mealey, T. W. Oates // *J. Periodontol.* – 2006. – Vol. 77, Suppl 8. – P. 1289–1303.
38. *Campus, G.* Diabetes and periodontal disease: a case-control study / G. Campus [et al.] // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol. 76, № 3. – P. 418–425.
39. *Soskolne, W. A.* The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview / W. A. Soskolne, A. Klinger // *Ann. Periodontol.* – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 91–98.
40. *Preferansow, E.* The assessment of periodontium in patients with uncontrolled diabetes / E. Preferansow [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 170–172.
41. *Taylor, G. W.* Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective / G. W. Taylor // *Ann. Periodontol.* – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 99–112.
42. *Löe, H.* Periodontal diseases: a brief historical perspective / H. Löe // *Periodontol.* – 2000. – Vol. 2, № 3. – P. 7–12.
43. *Karikoski, A.* Oral health promotion among adults with diabetes in Finland. / A. Karikoski, P. Ilanne-Parikka, H. Murtomaa // *Community Dent Oral Epidemiol.* – 2003. – Vol. 31, № 6. – P. 447–453.
44. *Singh, S.* The effect of periodontal therapy on the improvement of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial / S. Singh [et al.] // *Int. J. Develop. Cont.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 38–44.
45. *Santos, V. R.* Effectiveness of full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in treating chronic periodontitis in subjects with type 2 diabetes. / V. R. Santos [et al.] // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, № 8. – P. 1237–1245.
46. *Al-Zahrani, M. S.* Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes / M. S. Al-Zahrani [et al.] // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, № 10. – P. 1568–1573.
47. *Silva, J. A.* Periodontal disease-associated compensatory expression of osteoprotegerin is lost in type 1 diabetes mellitus and correlates with alveolar bone destruction by regulating osteoclastogenesis / J. A. Silva [et al.] // *Cells Tissues Organs.* – 2012. – № 2, Vol. 196. – P. 137–150.
48. *Rizzoli, R.* Atlas of Postmenopausal Osteoporosis. Third Edition. – Current Medicine Group, 2010. – 118 p.
49. *Reginster, J.-Y.* Innovation in skeletal medicine / J.-Y. Reginster, R. Rizzoli / Elsevier, 2008. – 230 p.
50. *Functional Genomics Complements Quantitative Genetics in Identifying Disease-Genes Associations* / Y. Guan [et al.] // *PLoS Computational Biology.* – 2010. – № 11, vol. 6. – P. 1–11.
51. *Physical activity and hip fracture: a population-based case-control study* / B. Y. Farahmand et al.] // *International Journal of Epidemiology.* – 2000. – № 2, Vol. 29. – P. 308–314.
52. *Physical activity and risk factors for hip fractures in Thai men* / P. Suriyawongpaisal et al.] // *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health.* – 2011. – № 1, Vol. 32. – P. 196–203.

Поступила 24.09.2012 г.