

**ПІДВИЩЕНІ ЦИРКУЛЯТОРНІ РІВНІ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: АСОЦІАЦІЯ
З ПАРАМЕТРАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО ТА ГОРМОНАЛЬНОГО
ДИСБАЛАНСУ, ПРОЯВАМИ СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ¹**

Горшунська М. Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Остеопротегерин (OPG) був вперше ідентифікований в 1997 році як секретований кістками глікопротеїн суперродини рецептора фактору некроза пухлин (ФНП), який гальмує остеокластогенез і у такий спосіб відвертає резорбцію та втрату кістки [1]. Цей ефект обумовлено дією OPG як рецепторної пастки: він зв'язує та нейтралізує ліганд до активатора рецептора нуклеарного фактору- κ B (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand — RANKL), котрий являє собою сильний індуктор диференціації остеокластів [2–7]. В доповнення до кісткового метаболізму, RANKL і OPG є незамінними для модуляції функцій дендритичних клітин, регуляції органогенезу лімфовузлів та розвитку лімфоцитів [8–10]. *In vitro* OPG може виказувати антиапоптотичні ефекти, зв'язуючи споріднений з ФНП апоптозоіндукований ліганд, який є індуктором апоптозу в чутливих клітинах [11], і, відвертаючи апоптоз, продовжувати виживання ендотеліальних клітин [12]. OPG секретується і багатьма іншими тканинами, за включенням ендотеліальних клітин і гладеньком'язових клітин [13, 14]. В артеріальній стінці OPG присутній в кількості, співставній до його кількості в кістках [15], і його розглядають як інгібітор судинної кальцифікації. Це твердження ґрунтується на експериментальних

спостереженнях, що у частини нокаутних за OPG мишей розвивається важка кальцифікація аорти та ниркових артерій [16]. Більш того, доведено, що OPG також є важливою регуляторною молекулою в хворобі судин у людей. Підвищені рівні OPG в сироватці були визначені як в загальній популяції, так і у хворих на діабет за наявності кардіоваскулярної хвороби [17–20] та специфічних мікросудинних ускладнень [18]. Окрім того, в епідеміологічних дослідженнях доведено взаємозв'язок між рівнем OPG та важкістю коронарного атеросклерозу [17, 19]. Повідомлено про значущу кореляцію рівнів OPG в сироватці з кардіоваскулярною смертністю у жінок похилого віку [21]. Натепер сформована уява, що OPG може відігравати важливу роль в атеросклерозі і бути маркером макросудинної хвороби [22].

У хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу остання точка зору підтримується клінічними доказами асоціації мовчазної ішемії міокарда з підвищеними рівнями OPG та зменшенням частоти патологічного перфузійного зображення міокарда після терапії тіазолідиндіонами, яка супроводжувалася зменшенням рівнів OPG в циркуляції [23–25].

Кальцифікація судин, яка зменшує комплайнс та змінює механічні характеристики

¹Робота виконана в межах договору про наукове співробітництво з Національним інститутом охорони здоров'я та довілля (Більтховен, Нідерланди) і ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», презентована на 47-му щорічному з'їзді Європейської асоціації з дослідження діабету (Лісабон, Португалія, вересень 2011).

ки останніх, являє собою чинник, що сприяє розриву бляшки [26] та є предиктором кардіоваскулярної смертності [27]. З іншого боку, існує думка, що OPG може діяти як фактор захисту щодо кардіоваскулярної хвороби (збільшені рівні OPG в сироватці можуть являти собою неповну компенсаторну самозахисну реакцію на фактори, які викликають артеріальну кальцифікацію, атеросклероз та інші форми судинних ушкоджень) [28].

Слід наголосити суперечливість результатів, поданих в різних роботах, стосовно взаємозв'язку між OPG та атеросклерозом (артеріальною хворобою) [29–31], що обґрунтовує нагальну потребу подальших досліджень. Зокрема, повідомлено про відсутність відмінностей в концентрації OPG у хворих на ЦД 2 типу ($n=10$), гладких ($n=10$) та худих ($n=10$) осіб без сімейної обтяженості за діабетом [31]. Разом з тим привертає увагу, що у осіб з ожирінням та ЦД 2 типу, тобто за наявності інсулінорезистентного стану, інгібуючий ефект гострої гіперінсулінемії (еуглікемічний-гіперінсуліне-

мічний затискач) на рівні OPG в циркуляції був зменшений у осіб із ожирінням та ЦД 2 типу порівняно до того, що спостерігався у контрольних осіб. Це узгоджується з отриманими *in vitro* доказами гальмуючого прямого впливу фізіологічних концентрацій інсуліну на синтез OPG гладенькими м'язовими клітинами. Секреція OPG цими клітинами була зменшена як на рівні РНК, так і білку [15].

Вищевикладене, у сполученні з верифікованим високим ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярної хвороби та хвороби периферичних судин у діабетичного загалу, який в 2–6 разів перевищує ризик розвитку цих захворювань у осіб без діабету [32, 33], обумовлює актуальність дослідження патогенетичної ролі OPG у формуванні складових атерогенного патерну.

Метою роботи, що подається, є визначення циркуляторних рівнів OPG та їх кореляції із параметрами метаболічного та гормонального дисбалансу, притаманного хворим на ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Залучено 61 хворого на ЦД 2 типу (вік: $53,93 \pm 1,20$ років) з тривалістю захворювання $6,29 \pm 0,67$ років до динамічного (двократного) обстеження протягом 3-місячного стаціонарного та амбулаторного лікування в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Антидіабетична терапія дослідженого загалу включала пероральні цукрознижуючі препарати — сульфаніламід, бігуаніди або їх поєднання. В зв'язку з підвищенням рівнів OPG у пацієнтів із нирковою недостатністю [34] ми не включали в дослідження хворих за наявності концентрації креатиніну в сироватці вище 2 мг% (176 ммоль/л). Окрім того, доцільно наголосити подібну за віком ($53,80 \pm 0,48$ років) контрольну групу із 21 здорової особи (К), оскільки відомо, що рівні OPG в сироватці позитивно корелюють (збільшуються) із віком [19, 35]. Всі лабораторні визначення в зразках здійснені за відсутності клінічної інформації. В доповнення до загальноприйнятого лабораторно-

го дослідження також визначалися нижченаведені показники.

Активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксид-дисмутази та кількість загального глутатіону в еритроцитах оцінені за допомогою комерційних наборів Randox та Ransod (Randox Laboratories Ltd, Велика Британія). Вміст відновленого та окисненого глутатіону в еритроцитах визначався колориметрично, а співвідношення окиснений глутатіон/відновлений глутатіон (GSSG/GSH) — розраховувано. Вільні жирні кислоти (ВЖК) вимірювалися з використанням наборів Wako Diagnostics (Richmond, VA, США). Окрім того, відповідно до сучасних вимог, верифікація оксидативного стресу проведена з одночасним визначенням різних складових антиоксидантної ємності плазми, спільний аналіз яких утворює більш завершену картину антиоксидантного захисту (FRAP-Ferric Reducing Antioxidant Power, BAP-Biological Antioxidant Power, d-ROMs-Reactive Oxygene Metabolites-deri-

ved compounds, OXY) [36]. OXY-adsorbent test вимірює здатність неферментативних антиоксидантних сполук плазми знешкоджувати *in vitro* оксидантну дію хлорнуватої кислоти, яка являє собою ендогенно утворений оксидант. Оцінка d-ROMs (реактивних метаболітів кисню) проведена фотометрично [37], BAP, FRAP і OXY були виміряні за допомогою наборів Diacron International, Grosseto (Італія) відповідно інструкції виробника.

Параоксоназна та діазоксоназна активність PON1 в сироватці крові оцінювалася спектрофотометрично з використанням, відповідно, параоксону та діазоксону в якості субстратів [38].

Наступні параметри були визначені з використанням імуноферментних методів (ELISA) відповідно до інструкцій виробника: високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП) (Roche Diagnostics, Швейцарія); резистин, матриксна металопротеїназа-9 (ММП-9), OPG (RayBiotech, Norcross, GA, США), ретинолзв'язуючий протеїн 4 (RBP4), фетуїн-А (ICL, Newberg, OR, США); інтерлейкін-6, інтерлейкін-1b/інтерлейкін-IF2, ФНП- α (R@DSystems, Abingdon, Велика Британія); лептин, програнулін, васпін, оментин-1 (Biovendor, Brno, Чеська Республіка); адипонектин загальний та адипонектин із високою

молекулярною вагою (ВМВ) (ALPCO Diagnostics, США); інсулін (DRG insulin kit, Німеччина).

Інсулінорезистентність характеризували за індексом НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [39], чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [40]. Всі зразки до вимірювання вищезначених параметрів перевірялися на наявність гемолізу, ліпемії та іктеричного забарвлення.

Статистичний аналіз проведено за програмним комплексом SPSS, версія 13. Нормальність розподілу змінних визначили за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували непарний двобічний t критерій Стюдента, для порівняння параметрів із ненормальним розподілом — критерій Манна-Уїтні (данні подані як $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Для статистичної оцінки розбіжностей між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду застосовувався критерій χ^2 (хі-квадрат). Для виявлення зв'язку між рівнями біохімічних та гормональних показників використали рангову кореляцію Спірмана. Визначали показники вірогідності різниці (P). Перевірка нульових гіпотез проведена з використанням критеріїв t, F і χ^2 , на рівні значущості $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В порівнянні з контролем хворі на ЦД 2 типу характеризувалися значущим підвищенням індексу маси тіла (ІМТ), співвідношення обвід талії/обвід стегон (ОТ/ОС), систолічного та діастолічного тиску (табл. 1). У діабетичного загалу верифікована гіперглікемія натще та збільшена концентрація NGSP/HbA_{1c}, наявність натще гіпертригліцеридемії, гіперінсулінемії, підвищених циркуляторних рівнів OPG, ВЖК, НОМА-IR індексів; встановлено виразне зменшення адипонектинемії (загального та ВМВ-адипонектину), зниження чутливості до інсуліну за показниками QUICKI (див. табл. 1). У хворих на ЦД 2 типу були суттєво вищими циркуляторні рівні RBP4 ($p < 0,001$), як і рівні фетуїну-А ($p < 0,001$), вч-СРП

($p < 0,05$) та ІЛ-6 ($p < 0,01$). Разом з тим, спостерігалася відсутність значущих відмінностей в досліджених групах щодо рівнів резистину, васпіну та програнуліну.

Стратифікація діабетичного загалу за наявністю або відсутністю макросудинних ускладнень (табл. 2) засвідчила значуще підвищення циркуляторних рівнів OPG порівняно до контрольних осіб (див. табл. 1) тільки у хворих на ЦД 2 типу, асоційований із ІХС та гіпертонічною хворобою (ГХ) ($p < 0,001$; $p < 0,002$, відповідно). Більш того, маніфестна ІХС у діабетичного загалу супроводжувалася більш високими рівнями OPG порівняно до визначених у хворих на ЦД 2 типу, не ускладнений ІХС ($p < 0,1$). Слід зазначити високий кардіоваскулярний

**Антропометричні, лабораторні та інструментальні показники
у хворих на цукровий діабет 2 типу та осіб контрольної групи**

Показник	Хворі на ЦД 2 типу	Контрольна група	P-рівень
ІМТ, кг/м ²	32,68 ± 0,77	26,80 ± 0,76	p < 0,001
Співвідношення обвід талії/обвід стегон	0,90 ± 0,01	0,78 ± 0,01	p < 0,001
Систолічний АТ, ммНг	143,22 ± 3,10	123,36 ± 5,20	p < 0,001
Діастолічний АТ, ммНг	89,56 ± 2,04	79,42 ± 3,41	p < 0,01
ГКН, ммоль/л	8,97 ± 0,37	5,52 ± 0,49	p < 0,001
NGSP/HbA _{1c} , %	7,06 ± 0,18	5,4 ± 0,10	p < 0,001
Інсулін натще, пмоль/л	131,72 ± 11,57	85,21 ± 8,00	p < 0,001
НОМА-IR індекс, ум. од.	8,01 ± 0,76	4,53 ± 0,58	p < 0,001
QUICKI, ум. од.	0,47 ± 0,01	0,50 ± 0,01	p < 0,05
Тригліцериди, ммоль/л	3,29 ± 0,41	1,56 ± 0,20	p < 0,001
ВЖК, ммоль/л	1,08 ± 0,07	0,70 ± 0,06	p < 0,001
Загальний адипонектин, мг/л	6,22 ± 0,33	11,80 ± 1,45	p < 0,001
ВМВ-адипонектин, мг/л	2,70 ± 0,20	6,80 ± 0,91	p < 0,001
OPG, пг/мл	493,91 ± 39,94	312,56 ± 24,78	p < 0,001

Примітка. АТ — артеріальний тиск, ГКН — глюкоза крові натще, NGSP/HbA_{1c} — National Glycohemoglobin Standardization Program/HbA_{1c}, ум. од. — умовні одиниці.

**Циркуляторні рівні остеопротегерину у хворих на цукровий діабет 2 типу,
стратифікованих за наявністю (+) або відсутністю (-)
макро-/мікросудинних ускладнень**

Характер судинних ускладнень	OPG, пг/мл	
	+	-
ІХС	458,32 ± 33,18 N = 36 n = 42	376,11 ± 38,77 N = 25 n = 27
ГХ	436,14 ± 28,96 N = 49 n = 55	367,62 ± 48,39 N = 12 n = 13
Ретинопатія	416,91 ± 29,12 N = 50 n = 56	450,46 ± 49,03 N = 11 n = 13
Нейропатія	418,71 ± 29,40 N = 44 n = 50	436,06 ± 50,84 N = 17 n = 17

Примітка. ІХС «+» vs «-», p < 0,1; ГХ, ретинопатія, нейропатія «+» vs «-», p > 0,05; ІХС «+» vs К, p < 0,001; ІХС «-» vs К, p > 0,05; ГХ «+» vs К, p < 0,002; ГХ «-» vs К, p > 0,05; ретинопатія «+» vs К, p < 0,01; ретинопатія «-» vs К, p < 0,02; нейропатія «+» vs К, p < 0,01; нейропатія «-» vs К, p < 0,05; N — кількість хворих; n — кількість визначень.

ризик у хворих на ЦД 2 типу за відсутності маніфестної ІХС, що засвідчується ате-

рогенним патерном метаболічних та гормональних зсувів (табл. 3 vs табл. 1), кліні-

Метаболічні та гормональні показники у хворих на цукровий діабет 2 типу, стратифікованих за наявністю (+) або відсутністю (-) ішемічної хвороби серця

Характер судинних ускладнень	ОРГ, пг/мл	
	+	-
1. ГКН, ммоль/л	8,17 ± 0,39 n = 59	7,75 ± 0,42 n = 42
2. NGSP/HbA1c, %	7,55 ± 0,17 n = 58	7,52 ± 0,24 n = 40
3. Тригліцериди, ммоль/л	4,41 ± 1,48 n = 58	2,91 ± 0,55 n = 42
4. ВЖК, ммоль/л	1,04 ± 0,07 n = 59	1,00 ± 0,08 n = 42
5. Інсулін натще, пмоль/л	106,19 ± 9,77 n = 58	137,24 ± 12,41 n = 41
6. НОМА-IR індекс, ум. од.	6,17 ± 0,76 n = 58	7,08 ± 0,61 n = 41
7. QUICKI, ум. од.	0,50 ± 0,01 n = 58	0,47 ± 0,01 n = 41
8. Загальний адипонектин, мг/л	6,42 ± 0,43 n = 44	5,59 ± 0,55 n = 28
9. ВМВ адипонектин, мг/л	2,89 ± 0,25 n = 44	2,36 ± 0,34 n = 28

Примітка. Тривалість діабету «+» vs «-», $p < 0,0001$; Інсулін натще «+» vs «-», $p < 0,05$ (1) «+» vs К, $p < 0,0001$; «-» vs К, $p < 0,0001$; (2) «+» vs К, $p < 0,0001$; «-» vs К, $p < 0,0001$; (3) «+» vs К, $p < 0,05$; «-» vs К, $p < 0,02$; (4) «+» vs К, $p < 0,0001$; «-» vs К, $p < 0,002$; (5) «+» vs К, $p < 0,1$; «-» vs К, $p < 0,0001$; (6) «+» vs К, $p < 0,0001$; «-» vs К, $p < 0,0001$; (7) «+» vs К, $p < 0,0001$; «-» vs К, $p < 0,0001$; (8) «+» vs К, $p < 0,0001$; «-» vs К, $p < 0,0001$; (9) «+» vs К, $p < 0,0001$; «-» vs К, $p < 0,0001$; n – кількість визначень.

чна реалізація яких є функцією часу (менша тривалість діабету порівняно до хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ІХС: $5,35 \pm 0,36$ vs $7,26 \pm 0,24$ років, $p < 0,0001$). З іншого боку, циркуляторні рівні ОРГ не моделювалися станом мікросудин: за наявності, як і за відсутності мікросудинних ускладнень (ретинно- та нейропатії) верифіковано персистентне збільшення рівнів ОРГ при співставленні з верифікованими в групі контролю (див. табл. 2 vs табл. 1).

Подальший аналіз визначив статеві відмінності циркуляторних рівнів ОРГ у хворих на ЦД 2 типу з урахуванням судинних ускладнень (табл. 4). Так, тільки у жінок верифікована пряма залежність підвищення цих рівнів від наявності ІХС ($p < 0,002$) та тенденція до більших абсолютних рівнів ОРГ порівняно до чоловіків у хворих на ЦД 2 типу, асоційований із ІХС ($0,1 > p > 0,05$). В протизагу чоловікам, у жінок верифіковані значуще більш високі рівні ОРГ за

умов сполучення діабету із ретинопатією ($p < 0,001$).

Наші данні узгоджуються з рядом повідомлень. Так, в проспективному дослідженні [21] майже 500 жінок, хворих на ЦД 2 типу, високі рівні ОРГ були асоційовані із збільшеною кардіоваскулярною смертністю. В іншому дослідженні [17] визначено зв'язок рівнів ОРГ із наявністю та важкістю хвороби коронарних судин у осіб, що підлягали коронарній артеріографії.

Разом з тим, наші результати не співпадають із повідомленням S. T. Knudsen та співавт. [18] про підвищені рівні ОРГ в плазмі хворих на ЦД 2 типу за наявності мікросудинних ускладнень на тлі відсутності такої кореляції із макросудинною хворобою. Останнє може бути частково пов'язано із низькою частотою макроангіопатій в дослідженій діабетичній популяції, їх субдіагностикою та акцентуванням уваги на мікріваскулярній хворобі.

Циркуляторні рівні остеопротегерину у хворих на цукровий діабет 2 типу різної статі, стратифікованих за наявністю (+) або відсутністю (-) макро-/мікросудинних ускладнень

Характер судинних ускладнень	ОРГ, пг/мл			
	Чоловіки		Жінки	
	+	-	+	-
ІХС	399,10 ± 49,18 N = 18 n = 21	408,69 ± 58,64 N = 16 n = 15	507,95 ± 40,97 N = 18 n = 21	328,73 ± 41,39 N = 9 n = 11
ГХ	388,89 ± 44,63 N = 27 n = 29	447,89 ± 65,84 N = 7 n = 8	444,93 ± 37,48 N = 22 n = 27	456,25 ± 72,34 N = 5 n = 5
Ретинопатія	398,17 ± 44,07 N = 27 n = 28	421,63 ± 68,32 N = 7 n = 8	476,93 ± 36,21 N = 23 n = 28	281,20 ± 46,49 N = 4 n = 4
Нейропатія	385,20 ± 43,94 N = 22 n = 25	440,83 ± 70,60 N = 12 n = 12	450,92 ± 39,03 N = 22 n = 26	426,50 ± 66,35 N = 5 n = 6

Примітка. 1) ІХС: ж «+» vs ж «-», $p < 0,002$; ж «+» vs ч «+», $p < 0,1$; ч «+» vs ч «-», $p > 0,05$; ж «-» vs ч «-», $p > 0,05$; 2) ГХ: ж «+» vs ж «-», $p > 0,05$; ж «+» vs ч «+», $p > 0,05$; ч «+» vs ч «-», $p > 0,05$; ж «-» vs ч «-», $p > 0,05$; 3) ретинопатія: ж «+» vs ж «-», $p < 0,001$; ж «+» vs ч «+», $p > 0,05$; ч «+» vs ч «-», $p > 0,05$; ж «-» vs ч «-», $p > 0,05$; 4) нейропатія: ж «+» vs ж «-», $p > 0,05$; ж «+» vs ч «+», $p > 0,05$; ч «+» vs ч «-», $p > 0,05$; ж «-» vs ч «-», $p > 0,05$; N — кількість хворих; n — кількість визначень.

У хворих на ЦД 2 типу нами визначена лінійна обернена кореляція циркуляторних рівнів ОРГ із складовими антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза, загальний та відновлений глутатіон), пряма кореляція із активністю глутатіонпероксидази та «новітніми» чинниками кардіоваскулярного ризику, такими як RBP4, фетун-А, програнулін, резистин та лептин за умов порушення їх фізіологічного балансу (табл. 5). Фетун-А являє собою мультифункціональний глікопротеїн печінкового походження (натуральний інгібітор тирозинкінази інсулінового рецептора), що розглядається як новий біомаркер метаболічного синдрому, а RBP4 продукується адипоцитами та печінкою і задіяний у формуванні системної інсулінорезистентності за наявності ожиріння та ЦД 2 типу. Програнулін є також нещодавно ідентифікованою важливою молекулою запальної відповіді, що віддзеркалює інфільтрацію макрофагами сальникової жирової тканини, і являє собою новий маркер хронічного запалення за наявності ожиріння та ЦД 2 типу.

Зв'язок ОРГ із адипонектином залиша-

ється невизначеним, а наявні дослідження характеризуються суперечливістю. Так, М. Н. Gannage-Yared та співавт. [41] не спостерігали значущої асоціації адипонектину та ОРГ у гладкій та негладкій популяціях. З іншого боку, доведена пряма кореляція між адипонектином та ОРГ у чоловіків похилого віку за відсутності ознак асоціації ОРГ із ІХС [42]. На противагу, D. Hofsø та співавт. [43] повідомили, що рівні ОРГ негативно корелюють із рівнями адипонектину у гладких осіб із порушеною толерантністю до глюкози, а J. S. Park та співавт. [44] спостерігали зворотну кореляцію у хворих на ЦД 2 типу. Відсутність кореляції між рівнями ОРГ та рівнями адипонектину в нашому дослідженні може бути пов'язана із виразною гіпоадипонектинемією у діабетичного загалу з вузьким (без значних абсолютних коливань) діапазоном варіацій. Разом з тим, значуще збільшення рівнів ОРГ за умов виразної гіпоадипонектинемії засвідчує функціональної зв'язок між цими параметрами та узгоджується з доведеним *in vitro* гальмуючим ефектом адипонектину на продукцію ОРГ остеокластами людини [45].

Рангові коефіцієнти по Спірману між циркуляторними рівнями остеопротегерину та іншими біохімічними показниками у хворих на ЦД 2 типу ($\kappa = 72$)

Показник	r	P-рівень
НЬ, ммоль/л	-0,221740	0,061211
Глютатіонпероксидаза, од./л	0,171633	0,149420
Глютатіонпероксидаза, од./ммоль НЬ	0,288060	0,014138
Супероксиддисмутаза, од./мл	-0,231620	0,050268
Супероксиддисмутаза, кОд/ммоль НЬ	-0,162507	0,172609
Загальний глютатіон, мкмоль/л	-0,311556	0,007721
Загальний глютатіон, мкмоль/ммоль НЬ	-0,295835	0,011634
Окиснений глютатіон, мкмоль/л	-0,117950	0,323753
Окиснений глютатіон, мкмоль/ммоль НЬ	-0,070865	0,554165
Відновлений глютатіон, мкмоль/л	-0,322330	0,005757
Відновлений глютатіон, мкмоль/ммоль НЬ	-0,293248	0,012420
GSSG/GSH	0,134839	0,258777
ВАР, мкОд/л	0,059880	0,619858
FRAP, мкОд/л	-0,015561	0,897516
ОХУ, мкмоль/л	-0,034884	0,771118
ROM, UCARR, ум. од.	0,091218	0,446030
Параоксоназа, од./л	-0,154295	0,195636
Діазоксоназа, од./л	-0,085381	0,475781
вч СРП, мг/л	0,135294	0,257158
ВЖК, ммоль/л	-0,063899	0,593853
Загальний холестерин, ммоль/л	0,128511	0,281999
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	0,144910	0,224555
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	0,091537	0,444432
Тригліцериди, ммоль/л	-0,053431	0,655768
Креатинін, мкмоль/л	0,009165	0,939092
Сечова кислота, мкмоль/л	0,013599	0,910379
Інсулін, пмоль/л	-0,136382	0,253315
ГКН, ммоль/л	0,104989	0,380107
НОМА-IR індекс, ум. од.	-0,096475	0,420141
НОМА-BCF індекс, ум. од.	-0,134664	0,259402
QUICKI, ум. од.	0,096475	0,420141
NGSP/ НЬA1c, %	-0,053418	0,655850
ІЛ-1b/-ІF2, пг/мл	-0,078448	0,512460
ІЛ-6, пг/мл	0,128871	0,280643
ФНП- α , пг/мл	-0,000080	0,999465
Програнулін, нг/мл	0,418755	0,000251
RVР4, мкг/мл	0,252929	0,032065
ММП-9, пг/мл	0,114259	0,339230
Загальний адипонектин, мг/л	0,173756	0,310831
ВМВ адипонектин, мг/л	-0,076624	0,522344
Васпін, нг/мл	0,145054	0,224090
Резистин, нг/мл	0,301439	0,010077
Фетуїн-А, нг/мл	0,367260	0,001506
Лептин, нг/мл	0,209852	0,076853

Примітка. НОМА-BCF індекс (НОМА- β -cell function index) — НОМА індекс β -клітин.

Наявні данні, що у хворих на ЦД 2 типу рівні ОРГ в сироватці значуще корелюють із глюкозою плазми натще, НЬA1c, НОМА-IR, ІЛ-6 та вч-СРП [42, 44, 46, 47].

Рядом досліджень ідентифіковано взаємозв'язок між OPG та біологією судин у людини. Так, продемонстрована асоціація між підвищеними плазмовими рівнями OPG та ендотеліальною дисфункцією у хворих з вперше діагностованим ЦД 2 типу [47], яка є важливою ранньою подією при атеросклерозі [48]. При цьому спостерігалась пря-

ма значуща кореляція із глікемією натще, HbA_{1c} та вч-СРП.

Визначено вищі рівні OPG у хворих на вперше виявлений діабет порівняно до недіабетичного загалу [46, 47]. Більш того, верифіковано, що OPG може бути незалежним предиктором ІХС у хворих на ЦД 2 типу [23].

ВИСНОВКИ

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу з проявами інсулінорезистентності (гіперінсулінемія натще, підвищені НОМА-IR індекси та рівні ВЖК, гіпоадипонектинемія, гіпертригліцеридемія) верифіковано значуще зростання циркуляторних рівнів остеопротегерину, асоційоване з наявністю макросудинних ускладнень (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба) та модулюючим ефектом статі.
2. Вперше доведено тісний зв'язок циркуляторних рівнів остеопротегерину із програнуліном — новим маркером хронічного запалення за наявності ожиріння та цукрового діабету 2 типу.
3. Верифікована значуща асоціація остеопротегерину із ферментною ланкою, задіяною у формуванні оксидативного стресу, а саме обернений зв'язок із загальним глутатіоном (за рахунок від-

новленого) на підґрунті прямої асоціації із активністю глутатіонпероксидази та зворотної — із активністю супероксиддисмутази.

4. Доведена пряма кореляція остеопротегерину із «новітніми» чинниками/маркерами кардіоваскулярного ризику (ретинол-зв'язуючий протеїн 4, фетуїн-А, програнулін), як і характер зв'язку із складовими антиоксидантного захисту, обґрунтовують перспективність його включення до кластеру біомаркерів ризику атеросклеропатії (прискореного атерогенезу) у хворих на цукровий діабет 2 типу та в якості об'єкту подальшого дослідження мультифакторного генезу цієї патології, як і асоційованих макросудинних ускладнень з метою удосконалення алгоритму превентивної/реабілітаційної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density [Text] / W. S. Simonet, D. L. Lacey, C. R. Dunstan [et al.] // Cell. — 1997. — Vol. 89. — P. 309–319.
2. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis [Text] / E. Tsuda, M. Goto, S. Mochizuki [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Comm. — 1997. — Vol. 234. — P. 137–142.
3. TR1, a new member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, induces fibroblast proliferation and inhibits osteoclastogenesis and bone resorption [Text] / B. S. Kwon, S. Wang, N. Udagawa [et al.] // FASEB J. — 1998. — Vol. 12. — P. 845–854.
4. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation [Text] / D. L. Lacey, E. Timms, H. L. Tan [et al.] // Cell. — 1998. — Vol. 93. — P. 165–176.
5. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand [Text] / H. Hsu, D. L. Lacey, C. R. Dunstan [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1999. — Vol. 96. — P. 3540–3545.
6. Hofbauer, L. C. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in pathogenesis and treatment of metabolic bone disease [Text] / L. C. Hofbauer, A. E. Heufelder // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 85. — P. 2355–2363.
7. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease [Text] / T. Wada, T. Nakashima, N. Hiroshi [et al.] // Trends. Mol. Med. — 2006. — Vol. 12. — P. 17–25.
8. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function [Text] / D. M. Anderson, E. Marakovskiy,

- W. L. Billingsley [et al.] // Nature. — 1997. — Vol. 390. — P. 175–179.
9. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis [Text] / Y. Y. Kong, H. Yoshida, I. Sarosi [et al.] // Nature. — 1999. — Vol. 397. — P. 315–323.
 10. Kong, Y. Y. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology [Text] / Y. Y. Kong, W. J. Boyle, J. M. Penninger // Immunol. Today. — 2000. — Vol. 21. — P. 495–502.
 11. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL [Text] / J. G. Emery, P. McDonnell, M. B. Burke [et al.] // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 14363–14367.
 12. Osteoprotegerin is an $\alpha_v\beta_3$ -induced NF- κ B-dependent survival factor for endothelial cells [Text] / U. M. Malyankar, M. Scatena, K. L. Suchland [et al.] // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 20959–20962.
 13. Receptor activator of NF- κ B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis [Text] / P. Collin-Osdoby, L. Rothe, F. Anderson [et al.] // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 20659–20672.
 14. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF- κ B ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells [Text] / L. C. Hofbauer, C. Shui, B. L. Riggs [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 280. — P. 334–339.
 15. Olesen, P. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF-alpha [Text] / P. Olesen, T. Ledet, L. M. Rasmussen // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48. — P. 561–568.
 16. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification [Text] / N. Bucay, I. Sarosi, C. R. Dunstan [et al.] // Genes Dev. — 1998. — Vol. 12. — P. 1260–1268.
 17. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease [Text] / S. Jono, Y. Ikari, A. Shioi [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 1192–1194.
 18. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications (Erratum) [Text] / S. T. Knudsen, C. H. Foss, P. L. Poulsen [et al.] // Europ. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 149. — P. 161.
 19. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease [Text] / M. Schoppet, A. M. Sattler, J. R. Schaefer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2003. — Vol. 88. — P. 1024–1028.
 20. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease [Text] / S. Kiechi, G. Schett, G. Wenning [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2175–2180.
 21. Browner, W. S. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women [Text] / W. S. Browner, L. Y. Lui, S. R. Cummings // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 86. — P. 631–637.
 22. Collin-Osdoby, P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin [Text] / P. Collin-Osdoby // Circ. Res. — 2004. — Vol. 95. — P. 1046–1057.
 23. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients [Text] / A. Avignon, A. Sultan, C. Piot [et al.] // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — № 9. — P. 2176–2180.
 24. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients [Text] / A. Avignon, A. Sultan, C. Piot [et al.] // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 3934–3939.
 25. Osteoprotegerin, thiazolidinediones treatment, and silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients [Text] / A. Sultan, A. Avignon, F. Galtier [et al.] // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31. — P. 593–595.
 26. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics [Text] / J. A. Berliner, M. Navab, A. M. Fogelman [et al.] // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P. 2488–2496.
 27. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus [Text] / S. Lehto, L. Niskanen, M. Suhonen [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1996. — Vol. 16. — P. 978–983.
 28. Hofbauer, L. C. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? [Text] / L. C. Hofbauer, M. Schoppet // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 257–259.
 29. Nybo, M. Osteoprotegerin released from the vascular wall from vascular smooth muscle cells [Text] / M. Nybo, L. M. Rasmussen // Atherosclerosis. — 2008. — Vol. 201. — P. 33–35.
 30. Low blood osteoprotegerin levels are a predictor to poor prognosis in Japanese patients on hemodialysis due to diabetic nephropathy [Text] / K. Yokoyama, T. Shigematsu, K. Miyaki [et al.] // Therapeutic Apheresis and Dialysis. — 2008. — Vol. 12. — P. 259–260.
 31. Jorgensen, G. M. Acute hyperinsulinemia decreases plasma osteoprotegerin with diminished effect in type 2 diabetes and obesity [Text] / G. M. Jorgensen, B. Vind, M. Nybo // Europ. J. Endocrinol. — 2009. — Vol. 161. — P. 95–101.
 32. Kannel, W. B. Diabetes and cardiovascular disease; the Framingham study [Text] / W. B. Kannel, D. L. McGee // J. Am. Med. Ass. — 1979. — Vol. 241. — P. 2035–2038.
 33. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes [Text] / F. B. Hu, M. J. Stampfer, S. M. Haffner // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — № 7. — P. 1129–1134.
 34. Increased circulating levels of osteoclastogenesis-inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure [Text] / J. J. Kazama, T. Shigematsu, K. Yano [et al.] // Am. J. Kidney. Dis. — 2002. — Vol. 39. — P. 525–532.

35. Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status [Text] / P. Szulc, L.C. Hofbauer, A.E. Heufelder [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 86. — P. 3162–3165.
36. *Costantini, D.* On the measurement of circulating antioxidant capacity and the nightmare of uric acid [Text] / D. Costantini // Meth. Ecol. Evol. — 2011. — Vol. 2. — P. 321–325.
37. *Schell, Th.* Oxidative stress, implications in equine orthopedic disease, insulin resistance and a potential target for therapy [Text] / Th. Schell, C. Neatu // JAHYMA. — 2010. — Vol. 29. — № 1. — P. 11–15.
38. *Richter, R.* Determination of paraoxonase (pon 1) status requires more than genotyping [Text] / R. Richter, C.E. Furlong // Pharmacogenetics. — 1999. — Vol. 9. — P. 745–753.
39. *Matthews, D.R.* Homeostasis model assesment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [Text] / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
40. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans [Text] / A. Katz, S.S. Nambi, K. Mather [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 85. — P. 2402–2410.
41. Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both cross-sectional and interventional study [Text] / M.H. Gannage-Yared, C. Yaghi, B. Habre [et al.] // Europ. J. Endocrinol. — 2008. — Vol. 158. — P. 353–359.
42. Circulating osteoprotegerin is correlated with lipid profile, insulin sensitivity, adiponectin and sex steroids in an ageing male population [Text] / M.H. Gannage-Yared, F. Fares, M. Semaan [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2006. — Vol. 64. — P. 652–658.
43. Inflammatory mediators in morbidly obese subjects: associations with glucose abnormalities and changes after oral glucose [Text] / D. Hofso, T. Ueland, H. Hager [et al.] // Europ. J. Endocrinol. — 2009. — Vol. 161. — P. 451–458.
44. Effect of pioglitazone on serum concentrations of osteoprotegerin in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / J.S. Park, M.H. Cho, J.S. Nam [et al.] // Europ. J. Endocrinol. — 2011. — Vol. 164. — № 1. — P. 69–74.
45. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signalling pathway [Text] / X.H. Luo, L.J. Guo, H. Xie [et al.] // J. Bon. Min. Res. — 2006. — Vol. 21. — P. 1648–1658.
46. Serum osteoprotegerin levels are associated with inflammation and pulse wave velocity [Text] / S.M. Kim, J. Lee, O.H. Ryu [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 63. — P. 594–598.
47. The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium dependent arterial dilatation in type 2 diabetes [Text] / G.D. Xiang, L. Xu, L.S. Zhao [et al.] // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 2126–2131.
48. *Boneti, P.O.* Endothelial dysfunction, a marker of atherosclerotic risk [Text] / P.O. Boneti, L.O. Lerman, A. Lerman // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 168–175.

ПІДВИЩЕНІ ЦИРКУЛЯТОРНІ РІВНІ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: АСОЦІАЦІЯ З ПАРАМЕТРАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО ТА ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСУ, ПРОЯВАМИ СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ

Горшунська М. Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Досліджено 61 хворого на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла або ожирінням, середнього віку, гормональними та метаболічними проявами інсулінорезистентності (гіперінсулінемія натще, підвищені індекси НОМА-IR та рівні вільних жирних кислот, гіпоадипонектинемія, гіпертригліцеридемія). Верифіковано значуще підвищення рівнів остеопroteгерину в циркуляції, асоційоване з наявністю макросудинних ускладнень (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба). Визначена пряма кореляція остеопroteгерину із ретинол-зв'язуючим протеїном 4, фе-туїном-А та програнуліном. Обґрунтована доцільність залучення циркуляторних рівнів остеопroteгерину до кластеру біомаркерів кардіоваскулярного ризику.

К л ю ч о в і с л о в а: остеопroteгерин, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, маркери атерогенезу.

**ПОВЫШЕННЫЕ ЦИРКУЛЯТОРНЫЕ УРОВНИ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: АССОЦИАЦИЯ
С ПАРАМЕТРАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА,
ПРОЯВЛЕНИЯМИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Горшунская М. Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Обследован 61 больной сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела или ожирением, среднего возраста, гормональными и метаболическими проявлениями инсулинорезистентности (гиперинсулинемия натощак, повышенные индексы HOMA-IR и уровни свободных жирных кислот, гипoadипонектинемия, гипертриглицеридемия). Верифицировано значимое повышение уровней остеопротегерина в циркуляции, ассоциированное с наличием макрососудистых осложнений (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь). Определена прямая корреляция остеопротегерина с ретинол-связывающим протеином 4, фетуином-А и програнулином. Обоснована целесообразность привлечения циркуляторных уровней остеопротегерина к кластеру биомаркеров кардиоваскулярного риска.

К л ю ч е в ы е с л о в а: остеопротегерин, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, маркеры атерогенеза.

**ENHANCED CIRCULATORY LEVELS OF OSTEOPROTEGERIN IN TYPE 2
DIABETES MELLITUS PATIENTS: ASSOCIATION WITH METABOLIC AND
HORMONAL DYSBALANCE PARAMETERS, VASCULAR COMPLICATIONS
PATTERN**

M. Yu. Gorshunskaya

Kharkiv Postgraduate Medical Academy

61 middle-age overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus were studied. Patients were characterized by hormonal and metabolic parameters of insulin resistance (fasting hyperinsulinemia, both enhanced HOMA-IR indices and circulating free fatty acids levels, hypoadiponectinemia, hypertriglyceridemia). It was revealed significant increase in the circulating levels of osteoprotegerin, associated with macrovascular complications (ischemic heart disease, essential hypertension). It was also shown positive correlation of osteoprotegerin with retinol-binding protein 4, fetuin-A and progranulin. Our data support the perspective of circulating osteoprotegerin as new cardiovascular risk factor.

K e y w o r d s: osteoprotegerin, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, atherogenesis markers.