

Роль дистальной диабетической полинейропатии в развитии медиакальциноза у пациентов с сахарным диабетом

Молитвослова Н.А., Галстян Г.Р.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Кальцификация срединной оболочки артерий, или медиакальциноз часто встречается при диабете и ассоциирована с дистальной симметричной нейропатией. Артериальная кальцификация также осложняет хроническую болезнь почек и является фактором риска сердечно-сосудистой и общей смертности. Термин кальцификация не совсем точный, потому что морфологические изменения включают формирование костной ткани, т.е. оссификацию. Процессы комплексные, но тесно связаны с процессами, вовлеченными в костный гомеостаз. Связь между дистальной симметричной нейропатией и кальцификацией артериальной стенки указывает на то, что нейропатия может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности.

Ключевые слова: медиакальциноз, склероз Менкеберга, дистальная диабетическая полинейропатия

Role of distal diabetic polyneuropathy in the development of media calcification in patients with diabetes mellitus

Molitoslovova N.A., Galstyan G.R.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Arterial media calcification is a common finding in diabetes mellitus (DM) and is associated with distal symmetric neuropathy. Arterial calcification also emerges as a complication of chronic kidney disease and is considered to be a risk factor for cardiovascular and general morbidity. "Calcification" is actually not an accurate term, because morphologic alterations also include bone tissue formation or "ossification". Both processes are complex and exist in tight connection with bone homeostasis. Connection between distal symmetric neuropathy and arterial calcification suggests that neuropathy may be an independent risk factor for cardiovascular morbidity.

Key words: media calcification, Mönckeberg's sclerosis, distal diabetic polyneuropathy

Кальцификация меди, или медиакальциноз была впервые описана немецким патологом Менкебергом в 1903 г. [1] и известна также как склероз Менкеберга. В статье Менкеберга указывалось, что изменения были наиболее распространенными в дистальных артериях нижних конечностей. Медиакальциноз часто встречается у пациентов с сахарным диабетом (СД) и ассоциирован с повышенным риском развития нефропатии, ретинопатии, заболеванием коронарных артерий, ампутациями и высокой смертностью [2, 3].

В отличие от кальцификации интимы, кальцификация срединной оболочки артерий происходит независимо от формирования атеросклеротической бляшки [4], обладает выраженной протяженностью, носит симметричный характер с тенденцией к поражению артерий дистальных отделов конечности. Однако изменения, имеющие место в обоих случаях, не ограничиваются пассивной кальцификацией, но включают процесс активной оссификации и формирования костной ткани *de novo*, что впервые было отмечено Рудольфом Вирховым в 1863 г. [5]. Следует отметить, что процесс кальцификации интимы имеет черты эндохондрального костеобразования, в то время как при медиакальцинозе чаще наблюдается эндесмаль-

ный тип формирования костной ткани [6], однако может присутствовать и эндохондральный [7].

В последние годы было выявлено множество различных факторов, инициирующих и стимулирующих процесс артериальной кальцификации [6, 8 011], многие из которых задействованы и в процессе атерогенеза. Они включают в себя: повышение внутриартериального давления; стимулируемые антигенами иммунные ответы от дендритных клеток; окислительный стресс, сопровождающийся образованием реактивных молекул кислорода и перекисным окислением ЛПНП; гипергликемию с повышением образования конечных продуктов гликирования; инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемию; провоспалительные цитокины и факторы, инициирующие высвобождение ФНО-β.

Дефицит витамина D, гиперфосфатемия и вторичное повышение уровня ПТГ являются факторами, способствующими развитию кальциноза артерий при хронической болезни почек.

Кроме того, процесс кальцификации находится под влиянием ряда других локальных факторов роста (включая ИРФ-1) и системных гормонов (включая эстрогены и тиреоидные гормоны).

Следует отметить, что механизмы, приводящие к медиакальцинозу при хронической болезни почек, уже хорошо изучены [12], в то время как процесс кальцификации артерий при СД остается до конца непонятым, и механизмы, лежащие в основе взаимосвязи медиакальциноза и дистальной симметричной полинейропатии, ранее детально не рассматривались. По данным ряда исследований, кальциоз артерий ассоциирован со снижением минеральной плотности костной ткани, в связи с чем было сделано заключение о наличии схожих факторов риска и регуляторных механизмов, а тот факт, что кальцификация артерий включает в себя формирование костной ткани *de novo*, указывает на общность клеточных взаимодействий [11].

На сегодняшний день проведено много исследований, раскрывающих сложные клеточные механизмы артериальной кальцификации. Одним из важнейших процессов является дифференцировка остеогенных клеток, которые, как полагают, берут свое начало от плюрипотентных стволовых клеток костного мозга [13]. Процесс дифференцировки инициируется костными морфогенными протеинами, что впервые было показано Boström и коллегами на примере участия костного морфогенного протеина-2 (BMP-2) в кальцификации атеросклеротической бляшки [14]. Костные морфогенные протеины воздействуют на клетки-мишени, такие как гладкомышечные клетки сосудов, посредством различных белков транскрипции [15]. Под влиянием BMP-2 и BMP-4 гладкомышечные сосудистые клетки теряют функцию сократимости и подобно остеобластам способны синтезировать алкалин фосфатазу, костный сиалопротеин, остеокальцин и коллаген I типа [16]. Полагают также, что BMP-2 и BMP-4 участвуют в процессе раннего развития автономных и соматических сенсорных нервов и в регуляции уровней различных нейропептидов путем модуляции специфических пептидергических систем [17]. Данный факт может быть существенным для предполагаемого участия автономной и соматической нервной системы в регуляции кальцификации артериальной стенки.

В процессе кальцификации артериальной стенки, так же как и при нормальном остеогенезе [18], имеет место образование матриксных пузырьков, сходных с лизосомами, которые накапливают в себе фосфат-ионы и ионы кальция. При разрыве пузырьков фосфат кальция вступает в контакт с компонентами экстрацеллюлярного матрикса, инициируя образование кристаллов гидроксипатита, вызывающего минерализацию межклеточного вещества. Следует отметить, что отпочковывание матриксных пузырьков от сосудистых гладкомышечных клеток происходит посредством их апоптоза [19], следствием чего является кальцификация как самих клеток, так и межклеточного матрикса. В процессе кальцификации сосудистой стенки наблюдается деградация эластина, что может происходить в результате пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [19]. Без эластина коллаген становится основным внеклеточным компонентом артериальной стенки, что делает

ее жесткой, особенно при гликировании коллагена, что имеет место при СД [20, 21]. Продукты деградации эластина сами могут способствовать кальцификации. Так, фибробласты крысы под воздействием продуктов деградации эластина и ФНО- β приобретают остеогенные свойства и продуцируют остеокальцин, алкалин фосфатазу и остеопротегерин [22]. Стоит отметить, что сосудистые гладкомышечные клетки также могут подвергаться кальцификации посредством процесса, не связанного с апоптозом, который может быть опосредован через внутриклеточную аккумуляцию фосфата посредством работы натрий-зависимого фосфатного транспортера [23].

Одним из факторов, влияющих на процесс артериальной кальцификации при СД, как уже было упомянуто ранее, является гипергликемия, которая вызывает повреждение тканей посредством ряда механизмов. К ним относятся: активация полиолового пути, приводящего к окислительному стрессу; индукция воспалительного ответа конечными продуктами гликирования; активация протеинкиназы-C, приводящая к снижению уровня оксида азота и повышению уровня эндотелина-1; стимуляция N-ацетилглюкозамина через гексозаминный путь, следствием чего является повышение уровня ингибитора активатора плазминогена I типа и ФНО- β [24]. Все вышеперечисленные факторы могут способствовать активации процессов, приводящих к кальцификации сосудистой стенки.

Также предполагают, что инсулин вовлечен в процесс артериальной кальцификации, и в зависимости от клеточной реактивности может как усиливать, так и тормозить данный процесс [25, 26].

В настоящее время имеются значительные данные, свидетельствующие об участии системы остеопротегерин (OPG)-лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) не только в процессах костного ремоделирования [27, 28], но и в развитии медиакальциноза [8]. Так, Vucay с соавт. [29] обнаружили, что у OPG-дефицитных мышей наблюдался не только остеопороз, но и выраженный медиакальциноз аорты и почечных артерий. Последние данные указывают, что RANKL усиливает кальцификацию сосудистых гладкомышечных клеток *in vivo* и *in vitro*, очевидно, посредством пути, связанного с RANK, ядерным фактором каппа В (NF κ B) и BMP-4 [30]. Тем не менее, до настоящего времени роль RANKL в патогенезе артериальной кальцификации точно не установлена. Большое количество эпидемиологических и клинических исследований указывает на то, что СД ассоциирован с повышенным уровнем остеопротегерина в крови. При этом уровень остеопротегерина коррелировал с показателями артериальной кальцификации, сердечно-сосудистой заболеваемостью и общей смертностью как по данным одномоментных, так и проспективных исследований [31–35]. Также была выявлена корреляция между уровнем сывороточного остеопротегерина и скоростью распространения лодыжечно-плечевой пульсовой волны как показателем ригидности сосудистой стенки [36].

В то время как общепринятым было мнение о том, что повышение концентрации остеопротегерина в крови свидетельствует об активации системы RANKL/остеопротегерин, Secchiго с соавт. [37] выявили, что, несмотря на повышение остеопротегерина в крови у пациентов с СД уровень общего RANKL повышен не был, а уровень свободного RANKL был значительно снижен. Однако данное наблюдение нуждается в дальнейшем изучении и подтверждении. Стоит отметить, что особенно высокий уровень остеопротегерина наблюдался в крови у СД диабета, такие как ретинопатия и микроальбуминурия [38], что, вероятно, является отражением генерализованной эндотелиальной дисфункции, лишь частично опосредованной повышением активности системы RANKL/остеопротегерин.

В то время как наличие прямой связи между повышением уровня остеопротегерина и присутствующими микрососудистыми осложнениями вызывает сомнение, имеются убедительные данные о влиянии дистальной симметричной полинейропатии на кальцификацию артериальной стенки.

По данным ряда исследований, у 75% пациентов с выраженной диабетической нейропатией выявлялся медиакальциноз артерий нижних конечностей [39] и был более значительным у пациентов с нейропатией по сравнению с группой контроля [40]. При обследовании больных с СД диабетическая нейропатия гораздо чаще выявлялась в группе имеющих артериальный кальциноз [41]. По результатам исследования Pyyrogiannis с соавт. 40% пациентов с диабетической полинейропатией имели медиакальциноз [42]. Кальцификация артерий отмечается и при других состояниях, ассоциированных с дистальной симметричной нейропатией, но гораздо менее выражена, чем при диабете.

Еще одним подтверждением вовлеченности нейропатии в патогенез артериальной кальцификации является тот факт, что у 80–90% пациентов, имеющих диабетическую остеоартропатию как осложнение дистальной нейропатии, по данным рентгенографии выявляется медиакальциноз [43]. Учитывая, что диабетическая остеоартропатия ассоциирована с длительным воспалением, вероятно, стимулирование кальцификации артерий происходит посредством повышения уровня провоспалительных цитокинов и активности системы RANKL/остеопротегерин [44]. Интересным является факт, что кальциноз артерий отмечается и при болезни Педжета, при которой также имеется повышенный уровень RANKL и нарушение костного ремоделирования [45].

Уже длительное время существует мнение, что медиакальциноз является следствием автономной нейропатии. Наиболее убедительные доказательства данной теории представлены в работе Goebel и Fuessel, в которой продемонстрировано выраженное прогрессирование кальцификации артерий после проведения симпатэктоми [46].

По данным ряда других исследований была выявлена связь между клиническими проявлениями автономной дисфункции и кальцинозом артерий. Так, Forst

с соавт. [47] выявили достоверную связь между медиакальцинозом и автономной нейропатией, диагностируемой с помощью кардиоваскулярных тестов и оценки функции потоотделения. Однако следует с большой осторожностью интерпретировать результаты тестов на выявление автономной нейропатии у пациентов с кальцинозом артерий, так как, с одной стороны, нарушение вазоконстрикции может являться следствием структурных изменений стенок артерий, а не признаком симпатической деиннервации, а с другой стороны – клинические проявления кальциноза артерий затрудняют диагностику автономной дисфункции. Это, возможно, объясняет более хорошие диагностические возможности папиллометрии по сравнению с кардиоваскулярными тестами для выявления ранних проявлений автономной нейропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа [48].

Вероятнее всего, потенцирование кальцификации артерий на фоне дистальной симметричной нейропатии обуславливается дефицитом нейропептидов, особенно участвующих в регуляции костного метаболизма, к которым относятся кальцитонин ген-связанный протеин (CGRP), островковый амилоидный полипептид (амилин), адrenomедуллин и интермедин [49]. Особую роль на уровне периферических нейронов играет CGRP. Так, при экспериментальном СД у крыс и мышей, осложненном нейропатией, отмечалось нарушение экспрессии CGRP в нейронах [50, 51]. Также по данным исследования, проведенного на небольшой группе пациентов с диабетической остеоартропатией, была выявлена ассоциация между нейропатией и снижением уровня эндотелиальной NO-синтазы и CGRP [52]. CGRP обладает трофическими и вазодилатирующими свойствами [53] и является важным регулятором костного метаболизма на уровне остеобластов, при этом снижение CGRP приводит к замедлению костного ремоделирования [54]. Также CGRP, как и кальцитонин, ингибирует созревание остеокластов [55] и способен, как и субстанция P, индуцировать образование провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 in vitro [56].

В настоящее время существует мнение о наличии тесной интеграции нейропептидов и симпатической нервной системы в регуляции костного обмена, и возможно предположить наличие подобных взаимодействий, вовлеченных в развитие артериальной кальцификации, учитывая имеющуюся схожесть сигнальных путей. Так, было выявлено, что надкостница богато иннервирована нервными волокнами, содержащими CGRP [57]. Полагают, что нейроны, содержащие CGRP, субстанцию P и вазоактивный интестинальный полипептид, могут передавать центральные сигналы, возникающие в результате действия лептина на гипоталамус [54]. Лептин, посредством стимуляции β 2-адренорецепторов, оказывает влияние на процессы костного ремоделирования, способствуя снижению функциональной активности остеобластов и дальнейшей костной резорбции [58]. При воздействии на культуру клеток костного мозга у мышей β 2-адреномиметиком изопреналином

отмечалось повышение уровня RANKL и последующая активация остеокластов [59]. Известно об эффекте нейропептида Y, являющегося, как и норадреналин, трансмиттером в симпатических терминалах, который способен ингибировать резорбтивное действие изопrenalина на культуру клеток костного мозга [60].

Следует также отметить данные о возможном участии в развитии медиакальциноза эндоканнабиноидов. Было выявлено, что два эндогенных каннабиноида, анандамид и 2-арахидоноилглицерол, присутствуют в остеобластах и остеокластах и, вероятнее всего, регулируют воздействие симпатической нервной системы на процесс костной резорбции [61].

Вовлеченность нервной системы в развитие и прогрессирование медиакальциноза может являться объяснением дистального характера поражения артерий, как при СД, так и при других патологиях, осложненных дистальной нейропатией. Как уже говорилось ранее, медиакальциноз ассоциирован с высоким риском заболеваний коронарных артерий и общей смертностью [2, 3]. Остается неясным вопрос, может ли диабетическая

дистальная нейропатия являться независимым фактором кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Так, по данным ряда исследований, была выявлена связь между дистальной нейропатией и кардиоваскулярной и общей смертностью у пациентов с СД [62, 63, 64], в то время как по результатам других наблюдений данная ассоциация выявлена не была [65, 66, 67].

Таким образом, в настоящее время существуют убедительные данные о влиянии дистальной нейропатии на развитие медиакальциноза. Однако требуется дальнейшее изучение сложных клеточных механизмов кальцификации сосудистой стенки и определение ее прогностической значимости, а также разработка методов диагностики медиакальциноза на начальных этапах развития данной патологии. Определение ведущей роли диабетической полинейропатии в развитии медиакальциноза открывает перспективы дальнейшего поиска путей предупреждения развития данной патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с данной рукописью.

Литература

- Mönckeberg JG. Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. Virchows Arch. (Pathol. Anat.). 1903; (171):141–167.
- Everhart JE, Pettit DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial artery calcification and its association with mortality and complications of diabetes. Diabetologia. 1988 Jan;31(1):16–23.
- Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönkä M, Laakso M. Medial artery calcification: a neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin dependent diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996 Aug;16(8):978–983.
- Proudford D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. Herz. 2001 Jun;26(4):245–251.
- Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. New York: Dover; 1863.
- Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 May;286(5):E686–696.
- Neven E, Dauwe S, De Broe ME, D’Hause PC, Persy V. Endochondral bone formation is involved in media calcification in rats and in men. Kidney Int. 2007 Sep;72(5):574–581. Epub 2007 May 30.
- Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. Circ Res. 2004 Nov 26;95(11):1046–1057.
- Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Jul;24(7):1161–1170. Epub 2004 May 20.
- Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. Circ Res. 2005 Apr 15;96(7):717–722.
- Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppet M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis—from clinical observation towards molecular understanding. Osteoporos Int. 2007 Mar;18(3):251–259. Epub 2006 Dec 7.
- Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. Circ Res. 2004 Sep 17;95(6):560–567.
- Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Mesenchymal stem cells and the artery wall. Circ Res. 2004 Oct 1;95(7):671–676.
- Boström K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Hennis IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. J Clin Invest. 1993 Apr;91(4):1800–1809.
- Shao JS, Cai J, Towler DJ. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 Jul;26(7):1423–1430. Epub 2006 Apr 6.
- Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteochondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Mar 1;23(3):489–494. Epub 2003 Jan 30.
- Pavelock KA, Girard BM, Schutz KC, Braas KM, May V. Bone morphogenetic protein down-regulation of neuronal pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and reciprocal effects on vasoactive intestinal peptide expression. J Neurochem. 2007 Feb;100(3):603–616. Epub 2006 Dec 1.
- Anderson HC. Molecular biology of matrix vesicles. cClin Orthop Relat Res. 1995 May;(314):266–268.
- Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard M. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration. Circ Res. 2008 Jun 20;102(12):1529–1538. Epub 2008 May 22.
- Sims TJ, Rasmussen LM, Oxlund H, Bailey AJ. The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. Diabetologia. 1996 Aug;39(8):946–951.
- Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. J Pathol. 2007 Jan;211(2):157–172.
- Simionescu A, Simionescu DT, Vyavahare NR. Osteogenic responses in fibroblasts activated by elastin degradation products and transforming growth factor-β1. Am J Pathol. 2007 Jul;171(1):116–123.
- Li X, Hsueh-Ying Y, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. Circ Res. 2006 Apr 14;98(7):905–912. Epub 2006 Mar 9.

24. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615–1625.
25. Olesen P, Ledet T, Rasmussen LM. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF-alpha. *Diabetologia*. 2005 Mar;48(3):561–568. Epub 2005 Feb 8.
26. Wang CC, Sorribas V, Sharma G, Levi M, Draznin B. Insulin attenuates vascular smooth muscle calcification but increases vascular smooth muscle cell phosphate transport. *Atherosclerosis*. 2007 Nov;195(1):e65–75. Epub 2007 Apr 6.
27. Hofbauer LC, Schoppert M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet*. 2001 Jul 28;358(9278):257–259.
28. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6323–6331. Epub 2005 Aug 16.
29. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Caparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998 May 1;12(9):1260–1268.
30. Panizo S, Cardus A, Encinas M, Parisi E, Valcheva P, López-Ongil S, Coll B, Fernandez E, Valdivielso JM. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res*. 2009 May 8;104(9):1041–1048. Epub 2009 Mar 26a
31. Browner WS, Lui L-Y, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):631–637.
32. Schoppert M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;88(3):1024–1028.
33. Avignon A, Sultan A, Piot C, Elaerts S, Cristol JP, Dupuy AM. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2176–2180.
34. Rasmussen LM, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Plasma osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jan;154(1):75–81.
35. Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R. The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 2;47(9):1850–1857. Epub 2006 Apr 19.
36. Kim SM, Lee J, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Serum osteoprotegerin levels are associated with inflammation and pulse wave velocity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Nov;63(5):594–598.
37. Secchiero P, Corallini F, Pandolfi A, Consoli A, Candido R, Fabris B, Celeghini C, Capitani S, Zauli G. An increased osteoprotegerin serum release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial cell dysfunction. *Am J Pathol*. 2006 Dec;169(6):2236–2244.
38. Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Andersen NH, Mogensen CE, Rasmussen LM. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur J Endocrinol*. 2003 Jul;149(1):39–42.
39. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Mar 27;284(6320):928–930.
40. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial artery calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic controls. *Diabetologia*. 1993 Jul;36(7):615–621.
41. Mayfield JA, Caps MT, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Relationship of medial arterial calcinosis to autonomic neuropathy and adverse outcomes in a diabetic veteran population. *J Diabetes Complications*. 2002 Mar–Apr;16(2):165–171.
42. Psyrogiannis A, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Medial arterial calcification is frequently found in patients with microalbuminuria. *Angiology*. 1999 Dec;50(12):971–975.
43. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuroarthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)*. 1972 May;51(3):191–210.
44. Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet*. 2005 Dec 10;366(9502):2058–2061. Epub 2005 Aug 10.
45. Laroche M, Delmotte A. Increased arterial calcification in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 2005 Sep;77(3):129–133. Epub 2005 Sep 8.
46. Goebel FD, Füessel HS. Mönckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 1983 May;24(5):347–350.
47. Forst T, Pfützner A, Kann P, Lobmann R, Schäfer H, Beyer J. Association between diabetic-autonomic-C-fibre-neuropathy and medial wall calcification in the outcome of trophic foot lesions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103(2):94–98.
48. Maguire AM, Craig ME, Craighead A, Chan AK, Cusumano JM, Hing SJ, Silink M, Howard NJ, Donaghue KC. Autonomic nerve testing predicts the development of complications. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30(1):77–82.
49. Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone*. 2008 Nov;43(5):813–818. Epub 2008 Jul 18.
50. Zochodne DW, Verge VM, Cheng C, Sun H, Johnston J. Does diabetes target ganglion neurones? Progressive sensory neurone involvement in long-term experimental diabetes. *Brain*. 2001 Nov;124(Pt 11):2319–2334.
51. Jiang Y, Nyengaard JG, Zhang JS, Jakobsen J. Selective loss of calcitonin gene-related peptide-expressing primary sensory neurons of the a-cell phenotype in early and experimental diabetes. *Diabetes*. 2004 Oct;53(10):2669–2675.
52. La Fontaine J, Harkless LB, Sylvia VL, Carnes D, Heim-Hall J, Jude E. Levels of endothelial nitric oxide synthase and calcitonin gene-related peptide in the Charcot foot: a pilot study. *J Foot Ankle Surg*. 2008 Sep–Oct;47(5):424–429. Epub 2008 Jul 14.
53. McDougall JJ, Yeung G, Leonard CA, Bray RC. A role for calcitonin gene-related peptide in rabbit knee joint ligament healing. *Can J Physiol Pharmacol*. 2000 Jul;78(7):535–540.
54. Lerner UH. Deletions of genes encoding calcitonin/alpha-CGRP, amylin and calcitonin receptor have given new and unexpected insights into the function of calcitonin receptors and calcitonin receptor-like receptors in bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006 Jan–Mar;6(1):87–95.
55. Cornish J, Callon KE, Bava U, Kamona SA, Cooper GJ, Reid IR. Effects of calcitonin, amylin, and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. *Bone*. 2001 Aug;29(2):162–168.
56. Yamaguchi M, Kojima T, Kanekawa M, Alhara N, Nogimura A, Kasai K. Neuropeptides stimulate production of interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human dental pulp cells. *Inflamm Res*. 2004 May;53(5):199–204. Epub 2004 Apr 21.

57. Martin CD, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Mantyh PW. Organization of a unique net-like meshwork of CGRP+ sensory fibers in the mouse periosteum: implications for the generation and maintenance of bone fracture pain. *Neurosci Lett*. 2007 Nov 12;427(3):148–152. Epub 2007 Sep 1.
58. Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, Kondo H, Richards WG, Bannon TW, Noda M, Clement K, Vaisse C, Karsenty G. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system. *Nature*. 2005 Mar 24;434(7032):514–520. Epub 2005 Feb 20.
59. Ishizuka K, Hirukawa K, Nakamura H, Togari A. Inhibitory effect of CGRP on osteoclast formation by mouse bone marrow cells treated with isoproterenol. *Neurosci Lett*. 2005 Apr 29;379(1):47–51. Epub 2005 Jan 18.
60. Armano S, Atai M, Goto S, Togari A. Inhibitory effect of NPY on isoprenaline-induced osteoclastogenesis in mouse bone marrow cells. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Jun;1770(6):966–73. Epub 2007 Mar 1.
61. Do Y, McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Activation through cannabinoid receptors 1 and 2 on dendritic cells triggers NF-kappa-B-dependent apoptosis: novel role for endogenous and exogenous cannabinoids in immunoregulation. *J Immunol*. 2004 Aug 15;173(4):2373–2382.
62. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JP. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe. *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1360–1366. Epub 2008 Mar 28.
63. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Tötterman KJ, Kallio M, Saloranta C, Laasonen L, Summanen P, Lepäntalo M, Laatikainen L, Matikainen E, Teppo AM, Koskimies S, Groop L. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia*. 1998 Nov;41(11):1253–1262.
64. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönksen PH. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients—a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol*. 2000 May;53(5):519–523.
65. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin-dependent diabetes: 10 year observational follow-up study. *BMJ*. 1996 Sep 28;313(7060):779–784.
66. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, Fuller JH, Lee E. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabet Med*. 1995 Feb;12(2):149–155.
67. Olson JC, Erbey JR, Williams KV, Becker DJ, Edmundowicz D, Kelsey SF, Tyrrell KS, Orchard TJ. Subclinical atherosclerosis and estimated glucose disposal rate as predictors of mortality in type 1 diabetes. *Ann Epidemiol*. 2002 Jul;12(5):331–337.

Молитвослова Наталья Александровна аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Галстян Гагик Радикович

д.м.н., проф., зав. отделением диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail:foot@endocrincentr.ru