

# Вплив цукрового діабету 2-го типу на стан кісткового метаболізму у жінок у період постменопаузи

Я.О. Атанова<sup>2</sup>, М. Л. Кирилюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України,

<sup>2</sup>Клініка сімейної медицини «Здравиця», м. Київ

На сьогодні залишаються актуальними питання впливу основних характеристик цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (компенсації вуглеводного обміну, тривалості захворювання, ступеня ожиріння) на кістковий метаболізм, особливо в період постменопаузи, що вимагає подальшого дослідження. **Мета дослідження:** вивчення впливу ЦД 2-го типу на показники кісткового метаболізму у жінок з ЦД 2-го типу в період постменопаузи з урахуванням тривалості захворювання, ступеня компенсації ЦД та ступеня ожиріння.

**Матеріали та методи.** Обстежено 87 жінок, яких було розподілено на 2 групи: перша (контрольна) – 56 практично здорових жінок у період постменопаузи (середній вік –  $58,41 \pm 1,17$  року), друга – 31 хвора на ЦД 2-го типу (середній вік –  $63,46 \pm 1,21$  року,  $HbA_{1c}$  –  $9,07 \pm 0,36\%$ , середній стаж ЦД –  $12,05 \pm 1,37$  року). Стан кісткового метаболізму оцінювали за вмістом маркерів остеодеструкції (продуктів деградації колагену типу 1 –  $\beta$ -CrossLaps) та остеогенезу (остеокальцину) у сироватці крові. Концентрації  $\beta$ -CrossLaps та остеокальцину визначали імуноферментним методом на автоматичному імуноферментному аналізаторі «Cobas e 411 ROSHE HITACHI» (Німеччина) із застосуванням реагентів  $\beta$ -CrossLaps/serum ROSHE та реагентів N-MID Osteocalcin ROSHE. Порівняння незалежних вибірок було проведено за допомогою дисперсійного аналізу із використанням параметричного критерію Фішера та непараметричного критерію Крускала–Волліса.

**Результати.** Однофакторний дисперсійний аналіз встановив, що концентрації  $\beta$ -CrossLaps і остеокальцину у жінок з ЦД 2-го типу статистично значуще нижче у порівнянні із контролем. Регресійний аналіз виявив складну поліноміальну залежність концентрації  $\beta$ -CrossLaps від ІМТ, яка описується рівнянням другого порядку з параметрами  $R^2=29,9\%$ ;  $p=0,01$ . Показано, що у пацієнток з ЦД 2-го типу та  $IMT \leq 35$  кг/м<sup>2</sup> має місце зворотна нелінійна асоціація  $\beta$ -CrossLaps з концентрацією  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,52$ ;  $R^2=27,3\%$ ;  $p=0,01$ ). У пацієнток з ЦД 2-го типу та  $IMT > 35$  кг/м<sup>2</sup> спостерігається пряма асоціація  $\beta$ -CrossLaps з концентрацією  $HbA_{1c}$  ( $r=0,67$ ;  $R^2=45,6\%$ ;  $p=0,03$ ). Виявлено, що у хворих з тривалістю ЦД до 10 років спостерігається зворотна асоціація остеокальцину з  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,67$ ;  $R^2=44,8\%$ ;  $p=0,001$ ). Розгляд ролі маси тіла в перебудові кісткового ремоделювання виявило статистично значущу зворотну асоціацію концентрації остеокальцину з рівнем  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,57$ ;  $R^2=32,7\%$ ;  $p=0,05$ ;  $N=11$ ) тільки в групі пацієнток з  $IMT < 30$  кг/м<sup>2</sup>.

**Заключення.** ЦД 2-го типу призводить до зниження вмісту продуктів деградації колагену типу 1 та остеокальцину в крові у жінок в період постменопаузи. Взаємозв'язок концентрації  $\beta$ -CrossLaps з тривалістю ЦД 2-го типу та ІМТ пацієнток має характер складної поліноміальної залежності. Жінки у період постменопаузи з ожирінням II і III ступеня із незадовільним контролем ЦД 2-го типу знаходяться у групі ризику щодо підвищення кісткової резорбції. Зниження процесів кісткового ресинтезу у таких жінок із ЦД 2-го типу відбувається вже на ранньому етапі захворюван-

ня і зумовлено якістю глікемічного контролю. Результати дослідження і дані літератури свідчать про те, що існують нові ланки патогенезу ЦД 2-го типу в період постменопаузи, що дає підставу для пошуку нових підходів до лікування ЦД 2-го типу та ожиріння у жінок літнього віку із застосуванням синтетичних аналогів остеокальцину.

**Ключові слова:** менопауза, цукровий діабет 2-го типу, маркери остеопорозу.

На сьогодні модель впливу цукрового діабету (ЦД) 2-го типу на стан мінеральної щільності кісток виглядає наступним чином: у результаті хронічної гіперглікемії білки кістки піддаються неферментативному глікуванню, що веде до підвищення в них вмісту AGE-модифікованого білка (Advanced Glycation End-Products). У результаті цього змінюється секреція цитокінів та інсуліноподібного фактора росту-1, з'являються прозапальні цитокіни, що згубно діють на кісткові клітини, а коливання активності колагену і кісткових клітин під впливом цих чинників вже призводять до зменшення міцності кісток, розвитку діабетичної остеоартропатії [2, 8]. Зараз вже доказано, що на тлі гіперінсулінемії (як способу компенсувати низьку резистентність) у хворих на ЦД 2-го типу порушується не тільки кісткова резорбція, а й остеосинтез [6], а літній вік, постменопауза, коморбідна патологія є додатковими несприятливими чинниками ризику остеопоротичних переломів, оскільки діабетичне пошкодження кісткової тканини нагромаджується на стан періоду постменопаузи [4].

**Мета дослідження:** вивчення впливу ЦД 2-го типу на показники кісткового метаболізму у жінок із ЦД 2-го типу у період постменопаузи з урахуванням тривалості захворювання, ступеня компенсації ЦД та ступеня ожиріння.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 87 жінок, яких було розподілено на 2 групи: перша (контрольна) – 56 практично здорових жінок у період постменопаузи (середній вік  $58,41 \pm 1,17$  року), друга – 31 хвора на ЦД 2-го типу (середній вік –  $63,46 \pm 1,21$  року,  $HbA_{1c}$  –  $9,07 \pm 0,36\%$ , середній стаж ЦД –  $12,05 \pm 1,37$  року). Спостереження, обстеження та лікування хворих на ЦД 2-го типу проводили згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» та Наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».

Критеріями включення у дослідження були:

1) відсутність органно-патологічних та дисфункціональних станів, що призводять до остеопорозу (захворювання прищитоподібних залоз, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, захворювання травного тракту, крові, нервової системи, ревматологічні та аутоімунні захворювання, вживання лікарських засобів: кортикостероїдів, імунодепресантів, антиконвульсантів, Al-вмісних антицидів, тиреоїдних гормонів (супресивна доза), барбітуратів, інгібіторів протонної

**Статистичні показники кісткового метаболізму у хворих на цукровий діабет 2-го типу та практично здорових жінок у період постменопаузи**

Показники кісткового метаболізму	Статистичні показники	Хворі на ЦД 2-го типу	Здорові	p
$\beta$ -CrossLaps, нг/мл	N	31	56	<0,001
	M $\pm$ m	0,38 $\pm$ 0,04	0,64 $\pm$ 0,03	
	Me	0,37	0,61	
	95% CI	0,32-0,45	0,59-0,69	
Остеокальцин, нг/мл	N	29	39	<0,001
	M $\pm$ m	17,5 $\pm$ 1,82	32,6 $\pm$ 2,11	
	Me	17,9	29,55	
	95% CI	14,91-20,07	29,66-35,64	

Примітка. P – рівень статистичної значущості за критерієм Крускала–Волліса.

помпи, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інші стани та захворювання);

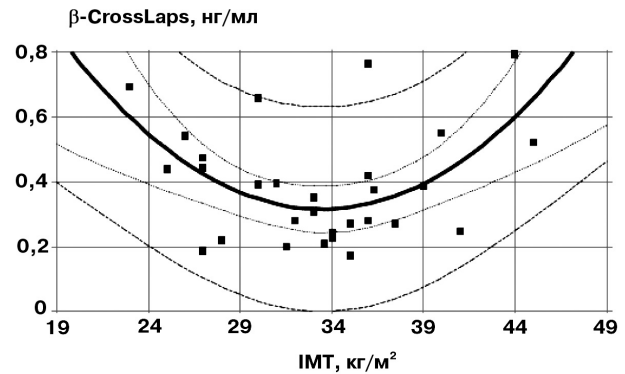
2) добровільна інформована письмова згода жінки на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: наявність ЦД 1-го типу, гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання (у тому числі в анамнезі), декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади. Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації 2008 року та Наказу МОЗ України №355 (з0825-02) від 25.09.2002 р.

Стан кісткового метаболізму оцінювали за вмістом маркерів остеодеструкції (продуктів деградації колагену типу 1 –  $\beta$ -CrossLaps) та остеогенезу (остеокальцину) у сироватці крові. Концентрації  $\beta$ -CrossLaps та остеокальцину визначали імуноферментним методом на автоматичному імуноферментному аналізаторі «Cobas e 411 ROSHE HITACHI» (Німеччина) із застосуванням реагентів  $\beta$ -CrossLaps/serum ROSHE та реагентів N-MID Osteocalcin ROSHE. За норму вважали концентрацію  $\beta$ -CrossLaps у сироватці крові для жінок у період постменопаузи менше 1,008 нг/мл та концентрацію остеокальцину – 15 46 нг/мл. Концентрацію глікованого гемоглобіну в крові визначали методом високошвидкісної рідинної хроматографії.

Порівняння незалежних вибірок було проведено за допомогою дисперсійного аналізу. Спочатку проходили перевірку розподілу кількісних показників по всій вибірці даних, відповідних закону Гаусса. Залежно від типу розподілу даних використовували параметричний критерій Фішера або непараметричний критерій Крускала–Волліса. Статистичні характеристики представлені у вигляді середнього арифметичного (M) і стандартної помилки ( $\pm$ m), медіани (Me), а також 95% довірчого інтервалу (95% CI). Рівень статистичної значущості відмінностей був  $p < 0,05$ .

Асоціацію залежних і незалежних змінних оцінювали за до-



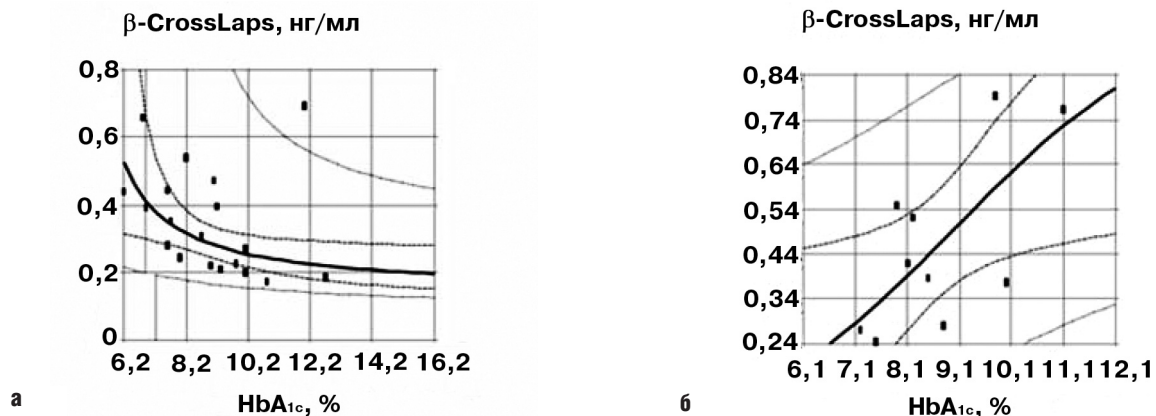
**Мал. 1. Крива залежності вмісту  $\beta$ -CrossLaps від ІМТ у пацієнток з ЦД 2-го типу в період постменопаузи**

помогою лінійного та нелінійного регресійного аналізу. Після порівняння моделей апроксимації залежності вибирали модель з найменшим рівнем значущості при  $p < 0,05$ . Результати представлені у вигляді графіків кривих залежності та статистичних параметрів:  $r$  – коефіцієнт кореляції і  $R^2$  – коефіцієнт детермінації. Основними факторами варіабельності показників кісткового метаболізму розглядали стаж ЦД 2-го типу, ступінь компенсації і масу тіла пацієнток (індекс маси тіла – ІМТ).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою комп'ютерної програми «SPSS 9.0».

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При порівнянні показників кісткового метаболізму у жінок з ЦД 2-го типу та у здорових жінок у період постменопаузи однофакторний дисперсійний аналіз засвідчив, що



**Мал. 2. Криві залежності концентрації  $\beta$ -CrossLaps від концентрації HbA<sub>1c</sub> у пацієнток з ЦД 2-го типу з ІМТ  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup> (а) і з ІМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup> (б).**

концентрація  $\beta$ -CrossLaps і остеокальцину у жінок з ЦД 2-го типу статистично значуще нижче (таблиця).

На наступному етапі дослідження кісткового метаболізму був проаналізований взаємозв'язок концентрації  $\beta$ -CrossLaps з тривалістю ЦД 2-го типу та ІМТ пацієток. Однозначної залежності концентрації  $\beta$ -CrossLaps від тривалості ЦД 2-го типу виявлено не було. Разом з тим, регресійний аналіз виявив складну поліноміальну залежність концентрації  $\beta$ -CrossLaps від ІМТ, яка описується рівнянням другого порядку з параметрами  $R^2=29,9\%$ ;  $p=0,01$ . Крива цієї залежності представлена на мал. 1.

Виходячи з отриманих даних (характеру кривої), було виділено два інтервали значень ІМТ: 1-й – ІМТ  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup>, в якому концентрація  $\beta$ -CrossLaps асоційована з ІМТ за зворотним законом ( $N=20$ ); 2-й – ІМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup>, в якому концентрація  $\beta$ -CrossLaps асоційована з ІМТ за прямим законом ( $N=10$ ), що було враховано в подальших розрахунках.

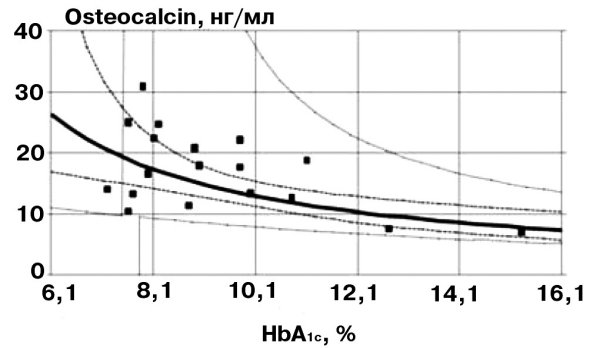
При дослідженні впливу ЦД 2-го типу на кістковий метаболізм у жінок в період постменопаузи був проаналізований можливий взаємозв'язок рівня  $HbA_{1c}$  (компенсації ЦД 2-го типу) з показником кісткового ремоделювання. Регресійний аналіз залежності концентрації  $\beta$ -CrossLaps від рівня  $HbA_{1c}$  по всій вибірці пацієток з ЦД 2-го типу виявив тенденцію до зворотної асоціації цих показників ( $r=-0,28$ ;  $p=0,1$ ;  $N=31$ ).

Аналіз цієї залежності з урахуванням ІМТ пацієток дозволив знайти такі параметри ІМТ, при яких був виявлений статистично значущий взаємозв'язок концентрації  $\beta$ -CrossLaps з рівнем  $HbA_{1c}$ . Результати представлені на мал. 2.

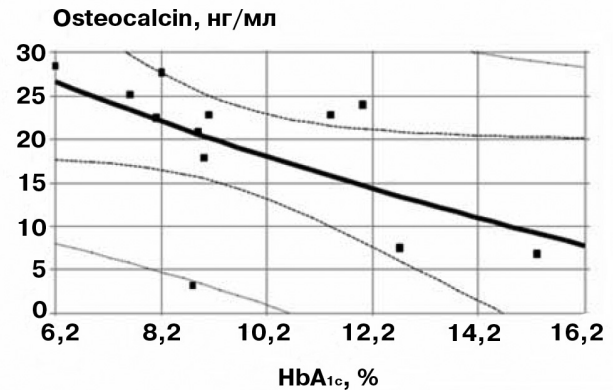
Показано, що у пацієток з ЦД 2-го типу та ІМТ  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup> мала місце зворотна нелінійна асоціація  $\beta$ -CrossLaps з концентрацією  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,52$ ;  $R^2=27,3\%$ ;  $p=0,01$ ;  $N=20$ ) (див. мал. 2,а). У пацієток з ЦД 2-го типу та ІМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> спостерігалася пряма асоціація  $\beta$ -CrossLaps з концентрацією  $HbA_{1c}$  ( $r=0,67$ ;  $R^2=45,6\%$ ;  $p=0,03$ ;  $N=10$ ) (див. мал. 2,б).

Далі був проаналізований взаємозв'язок концентрації остеокальцину з тривалістю ЦД 2-го типу та ІМТ пацієток. Не було виявлено безпосередньої асоціації цього показника кісткового ресинтезу зі стажем ЦД або масою тіла пацієток. Однак подальший аналіз впливу рівня компенсації вуглеводного обміну у пацієток з ЦД 2-го типу на вміст остеокальцину виявив низку закономірностей. Так, у хворих з тривалістю ЦД до 10 років спостерігається зворотна асоціація остеокальцину з  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,67$ ;  $R^2=44,8\%$ ;  $p=0,001$ ;  $N=18$ ) (мал. 3).

Розгляд ролі маси тіла в перебудові кісткового ремоделювання виявило статистично значущу зворотну асоціацію концентрації остеокальцину з рівнем  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,57$ ;  $R^2=32,7\%$ ;  $p=0,05$ ;  $N=11$ ) тільки в групі пацієток з ІМТ  $<30$  кг/м<sup>2</sup> (нормальною і надмірною масою тіла) (мал. 4).



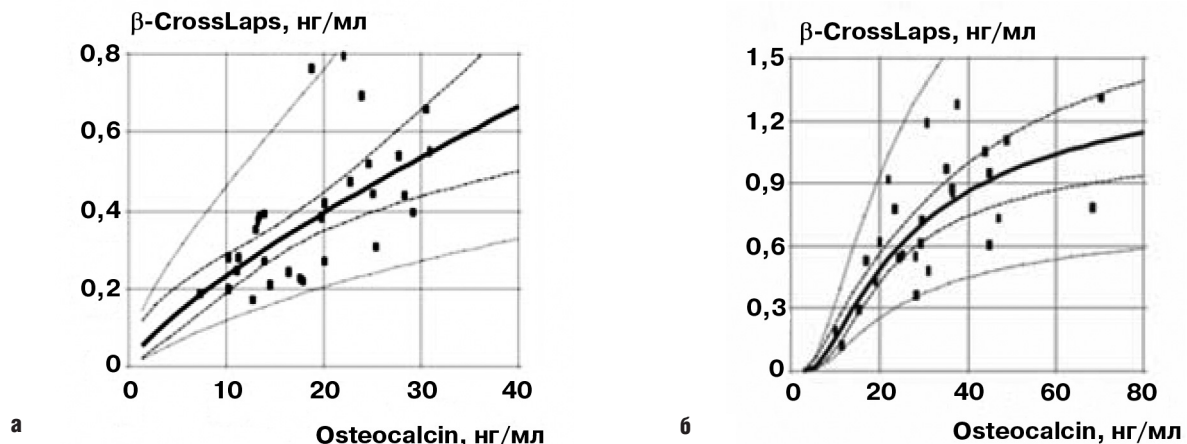
Мал. 3. Крива залежності вмісту остеокальцину від концентрації  $HbA_{1c}$  у пацієток в період постменопаузи зі стажем ЦД 2-го типу до 10 років



Мал. 4. Графік залежності вмісту остеокальцину від  $HbA_{1c}$  у хворих з ЦД 2-го типу і нормальною/надмірною масою тіла

Представляє також інтерес виявлення наявності асоціації між досліджуваними показниками кісткового метаболізму. Регресійний аналіз дозволив отримати моделі позитивної асоціації між концентрацією  $\beta$ -CrossLaps і вмістом остеокальцину у жінок з ЦД 2-го типу у період постменопаузи ( $r=0,67$ ;  $R^2=45,7\%$ ;  $p=0,001$ ;  $N=30$ ) (мал. 5,б) і у жінок контрольної групи ( $r=0,83$ ;  $R^2=70,2\%$ ;  $p=0,001$ ;  $N=26$ ), (мал. 5,а).

За результатами дослідження можна стверджувати, що маса тіла за ЦД 2-го типу істотно впливає на взаємозв'язок між маркером остеодеструкції ( $\beta$ -CrossLaps) та рівнем  $HbA_{1c}$ . В осіб з надмірною масою тіла та ожирінням І ступе-



Мал. 5. Графік асоціації концентрації  $\beta$ -CrossLaps і вмісту остеокальцину у хворих на ЦД 2-го типу (а) і у жінок контрольної групи (б)



ня погіршення глікемічного контролю супроводжується зниженням  $\beta$ -CrossLaps, тоді як в осіб з ожирінням I і III ступеня незадовільний глікемічний контроль супроводжується підвищенням кісткової резорбції.

Результати власних досліджень дозволяють зробити заключення, що зниження концентрації остеокальцину у крові хворих на ЦД 2-го типу виражено переважно у жінок з нормальною і надмірною масою тіла, відбувається на ранніх термінах захворювання і зумовлено якістю глікемічного контролю. В осіб з ожирінням різного ступеня ця закономірність може бути нівельована, певно, іншими метаболічними механізмами.

Аналіз асоціації між досліджуваними показниками кісткового метаболізму свідчить про те, що у жінок з ЦД 2-го типу із різною масою тіла у період постменопаузи процеси кісткового метаболізму забезпечуються спряженими змінами балансу остеодеструкції і остеогенезу.

Нещодавно встановлено, що за остеопорозу у період постменопаузи і ЦД 2-го типу відбувається зміна клітинної ланки кісткового ремоделювання у вигляді вірогідного зниження активності остеокластів, за даними тартрат-резистентної кислоти фосфатази, у поєднанні з тенденцією до зниження остеокальцину, що характеризує порушення нового білкового синтезу [5]. Автор дослідження охарактеризувала це як дисбаланс кісткового ремоделювання у хворих на ЦД 2-го типу в період постменопаузи. У наших дослідженнях, за даними маркерів кісткового метаболізму (особливо показника білкових компонентів кістки), також виявлений дисбаланс кісткового ремоделювання у жінок з ЦД 2-го типу в період постменопаузи, що характеризується вірогідним зменшенням вмісту остеокальцину та продуктів деградації колагену типу 1.

Клінічні дослідження у японських жінок у період постменопаузи з ЦД 2-го типу продемонстрували існування зворотної кореляції між концентрацією загального остеокальцину, глюкозою натще і  $HbA_{1c}$  і позитивної кореляції між ним та адипонектином – гормоном, який підсилює чутливість до інсуліну [1]. А обстеження корейських жінок у період постменопаузи, хворих на ЦД 2-го типу, привело до висновку щодо наявності аналогічної зворотної кореляції між загальним остеокальцином, глюкозою натще і  $HbA_{1c}$ , вмістом інсуліну натще і резистентністю до інсуліну. Учені зробили висновок, що сироватковий остеокальцин є незалежним чинником, пов'язаним з вмістом глюкози та  $HbA_{1c}$  [3].

У 2014 році було представлено результати великого популяційного дослідження KOPS (the Kyushu and Okinawa Population Study), виконаного у Японії [6]. Дослідження було проведено у 2008/09 роках у 2398 жінок 40–69 років. У результаті багатфакторний регресійний аналіз показав, що у японських жінок у період постменопаузи значення глюкози натще і  $HbA_{1c}$  можуть бути негативними чинниками, незалежно пов'язаними з рівнем сироваткового остеокальцину. Наявні результати японських вчених засвідчили, що рівень активної форми остеокальцину знижується у жінок у період постменопаузи з ЦД, припускаючи зв'язок між ним і остеопорозом. Було показано також негативну кореляцію між рівнем сироваткового надкарбоксілизованого остеокальцину і трьома добре відомими маркерами метаболізму глюкози: глюкозою натще, інсуліном натще та  $HbA_{1c}$ .

У цілому, результати власного дослідження і дані літератури свідчать про те, що існують нові ланки патогенезу ЦД 2-го типу в період постменопаузи, що дає підставу для пошуку нових підходів до лікування ЦД 2-го типу та ожиріння у жінок літнього віку із застосуванням синтетичних аналогів остеокальцину.

## ВИСНОВКИ

1. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу призводить до зниження вмісту продуктів деградації колагену типу 1 та остеокальцину у крові у жінок в період постменопаузи.

2. Взаємозв'язок концентрації  $\beta$ -CrossLaps з тривалістю

ЦД 2-го типу та ІМТ пацієнток має характер складної поліноміальної залежності.

3. Жінки в період постменопаузи з ожирінням II і III ступеня із незадовільним контролем ЦД 2-го типу знаходяться у групі ризику щодо підвищення кісткової резорбції.

4. Зниження процесів кісткового ресинтезу у жінок із ЦД 2-го типу в період постменопаузи відбувається уже на ранньому етапі захворювання і зумовлено якістю глікемічного контролю.

## Влияние сахарного диабета 2-го типа на состояние костного метаболизма у женщин в период постменопаузы Я.А. Атанова, М.Л. Кирилук

На сегодня остаются актуальными вопросы влияния основных характеристик сахарного диабета (СД) 2-го типа (компенсации углеводного обмена, длительности заболевания, степени ожирения) на костный метаболизм, особенно в период постменопаузы, что требует дальнейшего исследования.

**Цель исследования:** изучение влияния СД 2-го типа на показатели костного метаболизма у женщин с СД 2-го типа в период постменопаузы с учетом длительности заболевания, степени компенсации СД и степени ожирения.

**Материалы и методы.** Обследовано 87 женщин, которые были разделены на 2 группы: первая (контрольная) – 56 практически здоровых женщин в период постменопаузы (средний возраст –  $58,41 \pm 1,17$  года), вторая – 31 больная с СД 2-го типа (средний возраст –  $63,46 \pm 1,21$  года,  $HbA_{1c}$  –  $9,07 \pm 0,36\%$ , средний стаж СД –  $12,05 \pm 1,37$  года). Состояние костного метаболизма оценивали по содержанию маркеров остеодеструкции (продуктов деградации коллагена типа 1 –  $\beta$ -CrossLaps) и остеогенеза (остеокальцина) в сыворотке крови. Концентрации  $\beta$ -CrossLaps и остеокальцина определяли иммуноферментным методом на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Cobas e 411 ROSHE HITACHI» (Германия) с применением реагентов  $\beta$ -CrossLaps/serum ROSHE и реагентов N-MID Osteocalcin ROSHE. Сравнение независимых выборок было проведено с помощью дисперсионного анализа с использованием параметрического критерия Фишера и непараметрического критерия Крускала–Уоллиса.

**Результаты.** Однофакторный дисперсионный анализ показал, что концентрации  $\beta$ -CrossLaps и остеокальцина у женщин с СД 2-го типа статистически значимо ниже по сравнению с контролем. Регрессионный анализ выявил сложную полиномиальную зависимость концентрации  $\beta$ -CrossLaps от ИМТ, которая описывается уравнением второго порядка с параметрами  $R^2=29,9\%$ ;  $p=0,01$ . Показано, что у пациенток с СД 2-го типа и ИМТ  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup> имеет место обратная нелинейная ассоциация  $\beta$ -CrossLaps с концентрацией  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,52$ ;  $R^2=27,3\%$ ;  $p=0,01$ ). У пациенток с СД 2-го типа и ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> наблюдается прямая ассоциация  $\beta$ -CrossLaps с концентрацией  $HbA_{1c}$  ( $r=0,67$ ;  $R^2=45,6\%$ ;  $p=0,03$ ). Выявлено, что у больных с длительностью СД до 10 лет наблюдается обратная ассоциация остеокальцина с  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,67$ ;  $R^2=44,8\%$ ;  $p=0,001$ ). Рассмотрение роли массы тела в перестройке костного ремоделирования выявило статистически значимую обратную ассоциацию концентрации остеокальцина с уровнем  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,57$ ;  $R^2=32,7\%$ ;  $p=0,05$ ;  $N=11$ ) только в группе пациенток с ИМТ  $<30$  кг/м<sup>2</sup>.

**Заключение.** СД 2-го типа приводит к снижению содержания продуктов деградации коллагена типа 1 и остеокальцина в крови у женщин в период постменопаузы. Взаимосвязь концентрации  $\beta$ -CrossLaps с длительностью СД 2-го типа и ИМТ пациенток имеет характер сложной полиномиальной зависимости. Женщины в период постменопаузы с ожирением II и III степени с неудовлетворительным контролем СД 2-го типа находятся в группе риска по повышению костной резорбции. Снижение процессов костного ресинтеза у таких женщин с СД 2-го типа происходит уже на раннем этапе заболевания и обусловлено качеством гликемического контроля. Результаты исследования и данные литературы свидетельствуют о том, что существуют новые звенья патогенеза СД 2-го типа в период постменопаузы, что дает основание для поиска новых подходов к лечению СД 2-го типа и ожирения у женщин пожилого возраста с применением синтетических аналогов остеокальцина.

**Ключевые слова:** менопауза, сахарный диабет 2-го типа, маркеры остеопороза.

**Effects of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism in postmenopausal women**  
**Ya.O. Atanova, M.L. Kyrylyuk**

To date, the issues concerning the effects of key features of type 2 diabetes mellitus (DM) (compensation of carbohydrate metabolism, duration of the disease, obesity degree) on bone metabolism continue to be relevant, particularly during the postmenopausal period, which requires a subsequent study.

**The objective:** to study the effects of type 2 DM on the parameters of bone metabolism in postmenopausal women with 2 type DM taking into consideration the duration of the disease, the degree of diabetes compensation and the degree of obesity.

**Patients and methods.** Eighty-seven women were examined, who were divided into 2 groups: the first – 56 apparently healthy postmenopausal women (average age of  $58,41 \pm 1,17$  years), the second – 31 female patients with 2 type MD (average age of  $63 \pm 1,21$  years, HbA1c of  $9,07 \pm 0,36$  %, average diabetes duration of  $12,05 \pm 1,37$  years). The condition of bone metabolism was evaluated according to the blood serum content of the markers of osteodestruction (type I collagen degradation products –  $\beta$ -CrossLaps) and of osteogenesis (osteocalcin). The  $\beta$ -CrossLaps and osteocalcin concentrations were determined by enzyme-immunoassay using ROSHE HITACHI Cobas e 411 automatic analyzer (Germany) with the use of  $\beta$ -CrossLaps/serum ROSHE and N-MID Osteocalcin ROSHE reagents. Comparison of the independent samples was performed by analysis of variance with the use of the F-test and Kruskal–Wallis non-parametric test.

**Results.** The one-way analysis of variance showed that the  $\beta$ -CrossLaps and osteocalcin concentrations in the women with 2 type DM were significantly lower compared to the control group. The

regression analysis revealed a complex polynomial dependence of the  $\beta$ -CrossLaps concentration on the BMI, which is described by a second-order equation with the following parameters  $R^2=29,9\%$ ;  $p=0,01$ . It was demonstrated that, in patients with 2 type MD and BMI  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup>, an opposite nonlinear association occurred between the  $\beta$ -CrossLaps and HbA1c concentrations ( $r=-0,52$ ;  $R^2=27,3\%$ ;  $p=0,01$ ). In patients with 2 type DM and BMI  $>35$  kg/m<sup>2</sup>, a direct association between  $\beta$ -CrossLaps and HbA1c is observed ( $r=0,67$ ;  $R^2=45,6\%$ ;  $p=0,03$ ). It was established that in patients with the diabetes duration up to 10 years, there was an opposite association between osteocalcin and HbA1c ( $r=-0,67$ ;  $R^2=44,8\%$ ;  $p=0,001$ ). The consideration of the role of the body weight in the transformation of bone remodelling revealed a significant opposite association between the osteocalcin concentration and the HbA1c level ( $r=-0,57$ ;  $R^2=32,7\%$ ;  $p=0,05$ ;  $N=11$ ) only in the group of patients with BMI  $<30$  kg/m<sup>2</sup>.

**Conclusions.** Type 2 diabetes mellitus results in a decrease in the blood content of type I collagen degradation products and osteocalcin in postmenopausal women. The interrelation of the  $\beta$ -CrossLaps concentration and type 2 MD and BMI of the patient is complex polynomial dependence in nature. Postmenopausal women with 2 or 3 degree of obesity and an unsatisfactory control of 2 type MD are in the risk group in terms of increase in bone resorption. A decrease in bone resynthesis processes in postmenopausal women with 2 type MD occurs already at the early stage of disease and is due to the glycemic control quality. The study findings and literature data show that there are some new links of 2 type MD pathogenesis during the postmenopausal period, which gives grounds for search of new approaches to 2 type DM and obesity treatment in elderly women with the use of novel synthetic equivalents of osteocalcin.

**Key words:** menopause, 2 type diabetes mellitus, markers of osteoporosis.

**Сведения об авторе**

**Атанова Яна Олеговна** – Клиника семейной медицины «Здравица», 01015, г. Киев, ул. Старонаводницькая, 13; тел.: (050) 973-34-53. E-mail: amo\_te@bk.ru

**Кирилюк Михаил Лазаревич** – Украинский НИЦ эндокринной хирургии, 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13А. E-mail: kmlazar@ukr.net

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Kanazawa I. 2012. Diabetes mellitus and osteoporosis. The regulation of glucose metabolism by bone [Article in Japanese]. Clin Calcium. Sep; 22(9):1375–82. doi: CliCa 120913751382.
2. Кирилюк М.Л. Остеопороз і цукровий діабет / Цукровий діабет у практиці сімейного лікаря (практичний посібник). За редакцією О.С. Ларіна. – К.: УНПЦХ, ТЕІОТ МОЗ України, 2013. – С. 73–77.
3. Im J.A., Yu B.P., Jeon J.Y., Kim S.H. 2008. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. Clin Chim Acta. 396:66–9.
4. Kušec V. 2016. The skeleton in diabetes – involvement and interaction. Periodicum Biologorum. 117(1):87–93.
5. Ломова А.В. Состояние костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа в пре- и постменопаузе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Ломова А. В.; (Место защиты: Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН – Учреждение РАМН). – Новосибирск, 2014. – 168 с.
6. Мкртумян А.М. Современные возможности решения проблемы остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – 53. – С. 70–76.
7. Norihiro Furusyo 2014. The Association between Serum under carboxylated Osteocalcin Level and Type-2 Diabetes Mellitus: Results from the Kyushu and Okinawa Population Study. Clin Res Dev Open Access. 1:1110 http://dx.doi.org/10.14437/CRDOA-1-110.
8. Otta C., Jacobsb K., Hauckec E., Santos A.N., Grune T., Simm A. 2016. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. Redox Biology. 2:411–429. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.016.

Статья поступила в редакцию 29.03.2016