

## СТАН ГОРМОНАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ПОСТМЕНОПАУЗІ ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

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

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

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



**Кирилюк Михайло Лазарович**

д-р мед. наук, проф., зав. відділу  
нейроендокринології та загальної  
ендокринології  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А  
Тел.: (067) 967-05-45  
E-mail: kmlazar@ukr.net



**Атанова Яна Олегівна**

лікар-ендокринолог  
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13  
Тел.: (050) 973-34-53  
E-mail: amo\_te@bk.ru

Кісткову тканину лише нещодавно почали розглядати як ендокринний орган, що бере участь у регуляції метаболізму глюкози й енергетичного обміну [1, 2, 3]. Ця функція кістки опосередкована, принаймні частково, остеокальцином – білком остеобластів, що стимулює чутливість до інсуліну, секрецію інсуліну і витрату енергії. Секреція остеокальцину і його біоактивність, в свою чергу, регулюються кількома гормональними сигналами, включаючи інсулін, лептин, симпатичну нервову систему і глюкокортикоїди. Крім того, експериментальні дослідження показують, що остеокальцин може представляти життєздатний терапевтичний підхід до лікування ожиріння і резистентності до інсуліну хворих на цукровий діабет (ЦД) [5, 7–9]. Проте, стан кісткового ремоделювання у жінок в постменопаузі, особливо за ЦД 2 типу, досі залишається предметом дискусії та об'єктом підвищеної уваги [4].

**Мета роботи** – оцінка гормональної активності кісткової тканини у жінок залежно від віку, тривалості постменопаузи та наявності ЦД 2 типу.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 68 жінок, яких було розподілено за двома групами: перша – 29 практично здорових осіб у постменопаузі (середній вік –  $(58,41 \pm 1,17)$  року), друга – 39 осіб у постменопаузі з ЦД 2 типу (середній вік –  $(63,46 \pm 1,21)$  року,  $HbA1c$   $9,07 \pm 0,36\%$ , середній стаж діабету –  $(12,05 \pm 1,37)$  року). Додатково жінки у

постменопаузі були розподілені за групами залежно від віку (51–60 років – 21 особа, більше 60 років – 8 осіб), тривалості постменопаузи ( $\leq 10$  років – 20, більше 10 років – 9), стажу ЦД 2 типу (51–60 років – 14, більше 60 років – 25), тривалості постменопаузи за ЦД 2 типу ( $\leq 10$  років – 16, більше 10 років – 23). Дослідження стану кісткового метаболізму жінок у постменопаузі із ЦД 2 типу залежно від стажу діабету було проведено у 39 хворих, яких розподілили за двома групами. У жінок першої групи стаж діабету був  $\leq 10$  років (20 пацієток), у жінок другої групи – більше 10 років (19 пацієток). Дослідження стану процесів кісткового метаболізму жінок у постменопаузі із ЦД 2 типу залежно від виду цукрознижуючої терапії було проведено у 37 пацієток, розподілених за двома групами. Жінки першої групи приймали пероральні цукрознижуючі препарати (ПЦЗП) (24 пацієтки). Пероральна цукрознижуюча терапія включала в себе прийом глімепіриду (4 мг/добу), гліклазиду (60–120 мг/добу) або саксагліптину (5 мг/добу) на тлі прийому метформіну (1000–2000 мг/добу). Жінки другої групи отримували інсулінотерапію (13 пацієток). Середньодобова доза інсуліну складала  $(44,3 \pm 5,5)$  Од/добу (мін 12 Од/добу, мах 70 Од/добу).

Обстеження та лікування хворих на ЦД 2 типу проводили згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» та Наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012

«Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».

Критеріями включення у дослідження були: 1) відсутність органопатологічних та дисфункціональних станів, що призводять до остеопорозу (захворювання прищитоподібних залоз, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, захворювання шлунково-кишкового тракту, крові, нервової системи, ревматологічні та автоімунні захворювання, прийом медикаментів: кортикостероїди, імунодепресанти, антиконвульсанти, Al-вмісні антациди, тиреоїдні гормони (супресивна доза), барбітурати, інгібітори протонної помпи, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інші стани та захворювання); 2) добровільна інформована згода жінки на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були наявність ЦД 1 типу, гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання (в тому числі в анамнезі), декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади.

Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» з останнім переглядом на 59-й Генеральній асамблеї ВМА в жовтні 2008 р. у м. Сеулі та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 «Про затвердження Інструкції

про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісію з питань етики» із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 355 (z0825-02) від 25.09.2002.

Вміст остеокальцину в сироватці крові визначали імуноферментним методом на автоматичному імуноферментному аналізаторі Cobas e 411 ROSHE HITACHI (Німеччина) із застосуванням реагентів N-MID Osteocalcin ROSHE. За норму вважали концентрацію остеокальцину в сироватці крові жінок у постменопаузі – 15–46 нг/мл.

Результати досліджень обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel 2003 і Statistica 6.0. Вірогідність різниць «Р» оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Результати досліджень визнавали достовірними у випадках, коли «Р» не перевищувало 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Біохімічні показники кісткового метаболізму жінок у постменопаузі без ЦД та хворих на ЦД 2 типу представлені в табл. 1. Показано, що концентрація остеокальцину в сироватці крові жінок у постменопаузі, хворих на ЦД 2 типу, достовірно нижча порівняно з жінками у постменопаузі без ЦД 2 типу.

Таблиця 1

**Вміст остеокальцину в крові жінок у постменопаузі без цукрового діабету, хворих на цукровий діабет 2 типу та жінок пізнього репродуктивного віку (M±m)**

Показник	Постменопауза	Постменопауза + цукровий діабет 2 типу
Остеокальцин, нг/мл	32,66±2,79 (n=29)	17,49±1,20 P <sub>2</sub> <0,001 (n=39)

**Примітка:** n – кількість пацієнтів, P – вірогідність.

Лабораторні показники кісткового метаболізму жінок у постменопаузі без ЦД та хворих на ЦД 2 типу залежно від віку представлені в табл. 2. Власні дослідження не виявили статистично значущої різниці вмісту остеокальцину в сироватці крові жінок у постменопаузі різних вікових груп без ЦД 2 типу. Проте, концентрація цього маркера стану

кісткового метаболізму жінок у постменопаузі із ЦД 2 типу була достовірно нижчою порівняно з відповідною віковою групою жінок у постменопаузі без ЦД 2 типу. Привертає увагу той факт, що вміст остеокальцину в сироватці крові жінок у постменопаузі із ЦД 2 типу різного віку достовірно не різниться між собою.

Таблиця 2

**Вміст остеокальцину в крові жінок у постменопаузі без цукрового діабету та хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від віку ( $M \pm m$ )**

Показник	Вік 51–60 років	Вік >60 років	Вік 51–60 років + цукровий діабет 2 типу	Вік >60 років + цукровий діабет 2 типу
Остеокальцин, нг/мл	36,85±3,71 (n=21)	28,48±3,99 $P_1 > 0,05$ (n=8)	17,15±2,14 $P_1 < 0,001$ (n=14)	17,68±1,54 $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,05$ (n=25)

**Примітка:** n – кількість пацієнтів, P – вірогідність.

Біохімічні показники кісткового метаболізму жінок у постменопаузі із ЦД 2 типу залежно від тривалості менопаузи представлені в табл. 3. Результати дослідження функціонального стану кісткового метаболізму не виявили достовірної різниці вмісту остеокальцину в сироватці крові жінок без ЦД 2 типу з різною тривалістю менопаузи.

Концентрація цього маркера функціонального стану кісткового метаболізму у пацієнок з різною тривалістю постменопаузи та ЦД 2 типу також була достовірно нижчою порівняно з відповідною групою порівняння жінок без ЦД 2 типу. Слід зазначити, що концентрація остеокальцину при ЦД 2 типу в обох групах порівняння також практично однакова.

Таблиця 3

**Вміст остеокальцину в крові жінок у постменопаузі із цукровим діабетом 2 типу залежно від тривалості менопаузи ( $M \pm m$ )**

Показник	Постменопауза ≤10 років	Постменопауза >10 років	Постменопауза ≤10 років + цукровий діабет 2 типу	Постменопауза >10 років + цукровий діабет 2 типу
Остеокальцин, нг/мл	34,70±3,69 (n=20)	28,12±3,53 $P_1 > 0,05$ (n=9)	17,09±1,56 $P_1 < 0,001$ (n=16)	17,41±1,59 $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$ (n=23)

**Примітка:** n – кількість пацієнтів, P – вірогідність.

Таким чином, вікові зміни вмісту біохімічних показників кісткового остеогенезу в пацієнок із ЦД 2 типу та без нього дублюються односпрямованими змінами його вмісту у жінок з різною тривалістю менопаузи. Це свідчить про те, що в клінічній практиці критерієм порівняння/оцінки функціонального стану метаболізму кісткової тканини можна обрати як стаж постменопаузи, так і вік пацієнтки.

Лабораторні показники стану кісткового метаболізму жінок у постменопаузі із ЦД 2 типу

залежно від стажу діабету представлені в табл. 4. Результати дослідження не виявили статистично значущої різниці вмісту остеокальцину в крові жінок у постменопаузі із ЦД 2 типу з різним стажем ЦД. Біохімічні показники стану МЩКТ перебували в межах референсних коливань. Отримані результати вказують на те, що незалежно від стажу ЦД 2 типу, ступінь гальмування процесів кісткового синтезу є практично однаковим за ЦД 2 типу порівняно з жінками в постменопаузі без ЦД 2 типу.

Таблиця 4

**Вміст остеокальцину в крові жінок у постменопаузі із цукровим діабетом 2 типу залежно від стажу діабету (M±m)**

Показник	Постменопауза + цукровий діабет 2 типу Стаж ≤10 років	Постменопауза + цукровий діабет 2 типу Стаж >10 років	Достовірність
Остеокальцин, нг/мл	17,31±1,49 (n=20)	17,69±2,03 (n=19)	P>0,05

*Примітка:* n – кількість пацієнтів.

Біохімічні показники стану ендокринної функції кісткової тканини жінок у постменопаузі із ЦД 2 типу залежно від виду цукрознижуючої терапії представлені в табл. 5. У представлених результатах

дослідження нами не виявлено статистично значущих відмінностей вмісту остеокальцину в крові між групами порівняння.

Таблиця 5

**Вміст остеокальцину в крові жінок у постменопаузі із цукровим діабетом 2 типу залежно від виду цукрознижуючої терапії (M±m)**

Показник	Постменопауза + цукровий діабет 2 типу: ПЦЗП	Постменопауза + цукровий діабет 2 типу: інсулінотерапія
Остеокальцин, нг/мл	16,92±1,59 (n=24)	18,46±2,25 P>0,05 (n=13)

*Примітка:* n – кількість пацієнтів, ПЦЗП – пероральні цукрознижуючі препарати, P – достовірність.

Отримані результати дослідження вмісту остеокальцину в сироватці крові показали, що ЦД 2 типу пригнічує ендокринну функцію кісткової тканини, уповільнює процеси кісткового синтезу, внаслідок чого порушується баланс її резорбції та утворення. Цей гальмуючий гормональну активність ефект зберігається у жінок різного віку та не залежить від тривалості менопаузи. ПЦЗП та інсулінотерапія, за отриманими даними, не впливають на активність остеобластів та, відповідно, інтенсивність кісткового ресинтезу, можливо саме за рахунок зниження ендокринної функції кісткової тканини. Таким чином, постменопауза є додатковим несприятливим чинником ризику, що сприяє остеопорозу, оскільки діабетичне ушкодження кісткової тканини нашаровується на стан постменопаузи [4, 6].

### ВИСНОВКИ

1. При цукровому діабеті 2 типу знижується рівень гормональної активності кісткової тканини.

2. Цей ефект у жінок із цукровим діабетом 2 типу, що пригнічує гормональну активність, не залежить від тривалості постменопаузи, стажу діабету та виду цукрознижуючої терапії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Zanatta L.C., Boguszewski C.L., Borba V.Z., Kulak C.A. Osteocalcin, energy and glucose metabolism // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2014. – Jul. 58 (5). – P. 444–451.
2. Schwetz V., Pieber T., Obermayer-Pietsch B. The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence // Eur. J. Endocrinol. – 2012. – Jun. 166 (6). – P. 959–967.
3. Lee N.K., Sowa H., Hinoi E. et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton // Cel. – 2007. – 130 (3). – P. 456–469.
4. Бирюкова Е.В. Остеопороз: точка зрення ендокринолога // Фарматека. 2012. – № s1–12. – С. 32–39.
5. Ferron M., Lacombe J. Regulation of energy

- metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond // Arch. Biochem. Biophys. – 2014. – Nov. 1 (561). – P. 137–146.
6. Kušec V. The skeleton in diabetes – involvement and interaction // Periodicum Biologorum. – 2015. – Vol. 117, № 1. – P. 87–93.
  7. Kanazawa I. Diabetes mellitus and osteoporosis. The regulation of glucose metabolism by bone [Article in Japanese] // Clin. Calcium. – 2012. – Sep. 22 (9). – P. 1375–1382.
  8. Maher A.K., Madiha H.H., Anna N.A.R. Insulin-like growth factor-1 and osteocalcin are correlated with markers of osteoporosis in postmenopausal women with type-2 diabetes // Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases. – 2013. – P. 245–251.
  9. Yoshizawa T. Diabetes mellitus and osteoporosis. Insulin signaling and bone/glucose/energy metabolism [Article in Japanese] // Clin. Calcium. – 2012. – Sep. 22 (9). – P. 1367–1373.

## РЕЗЮМЕ

**Стан гормональної функції кісткової тканини в постменопаузі за цукрового діабету 2 типу**  
**М.Л. Кирилук, Я.О. Атанова**

**Мета роботи** – оцінка гормональної активності кісткової тканини у жінок залежно від віку, тривалості постменопаузи та наявності цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 68 жінок, яких розподілили за двома групами: перша контрольна – 29 практично здорових жінок у постменопаузі (середній вік –  $(58,41 \pm 1,17)$  року), друга – 39 жінок у постменопаузі із ЦД 2 типу (середній вік –  $(63,46 \pm 1,21)$  року,  $HbA_{1c}$   $9,07 \pm 0,36\%$ , середній стаж діабету –  $(12,05 \pm 1,37)$  року). Вміст остеокальцину у сироватці крові визначали імуноферментним методом на автоматичному імуноферментному аналізаторі Cobas e 411 ROSHE HITACHI (Німеччина). За норму вважали концентрацію остеокальцину в сироватці крові жінок у постменопаузі – 15–46 нг/мл.

**Результати та обговорення.** Показано, що концентрація остеокальцину в сироватці крові жінок у постменопаузі із ЦД 2 типу достовірно нижча порівняно з контролем ( $(17,49 \pm 1,20)$  нг/мл,  $(32,66 \pm 2,79)$  нг/мл,  $P < 0,001$ ). Вміст остеокальцину в крові за ЦД 2 типу достовірно нижчий у жінок різного віку та жінок з різною тривалістю постменопаузи порівняно з контролем. Не виявлено статистично значущої різниці вмісту остеокальцину в крові жінок у постменопаузі з різним стажем діабету. Вид цукрознижуючої терапії не впливає на вміст остеокальцину в крові. Результати вивчення

гормональної активності кісткової тканини показали, що ЦД 2 типу пригнічує ендокринну функцію кісткової тканини та уповільнює процеси кісткового синтезу.

**Висновки.** При цукровому діабеті 2 типу знижується рівень ендокринної функції кісткової тканини. Цей пригнічуючий гормональну активність ефект зберігається у жінок різного віку та не залежить від тривалості постменопаузи, стажу ЦД та виду цукрознижуючої терапії.

**Ключові слова:** остеокальцин, постменопауза, цукровий діабет 2 типу.

## РЕЗЮМЕ

**Состояние гормональной функции костной ткани в постменопаузе при сахарном диабете 2 типа**

**М.Л. Кирилук, Я.О. Атанова**

**Цель исследования** – оценка гормональной активности костной ткани у женщин в зависимости от возраста, продолжительности постменопаузы и наличия сахарного диабета (СД) 2 типа.

**Материалы и методы.** Обследованы 68 женщин, которых разделили на две группы: первая контрольная – 29 практически здоровых женщин в постменопаузе (средний возраст –  $(58,41 \pm 1,17)$  года), вторая – 39 женщин в постменопаузе с СД 2 типа (средний возраст  $(63,46 \pm 1,21)$  года,  $HbA_{1c}$   $9,07 \pm 0,36\%$ , средний стаж диабета –  $(12,05 \pm 1,37)$  года). Содержание остеокальцина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на автоматическом иммуноферментном анализаторе Cobas e 411 ROSHE HITACHI (Германия). Нормой считали концентрацию остеокальцина в сыворотке крови женщин в постменопаузе – 15–46 нг/мл.

**Результаты и обсуждение.** Показано, что концентрация остеокальцина в сыворотке крови женщин в постменопаузе с СД 2 типа достоверно ниже по сравнению с контролем ( $(17,49 \pm 1,20)$  нг/мл,  $(32,66 \pm 2,79)$  нг/мл,  $P < 0,001$ ). Содержание остеокальцина в крови при СД 2 типа достоверно ниже у женщин разного возраста и с разной продолжительностью постменопаузы по сравнению с контролем. Не выявлено статистически значимых различий содержания остеокальцина в крови женщин в постменопаузе с различным стажем диабета. Вид сахароснижающей терапии не влияет на содержание остеокальцина в крови. Результаты исследования гормональной активности костной ткани показали, что СД 2 типа подавляет эндокринную функцию костной ткани и замедляет процессы костного синтеза.

**Выводы.** При сахарном диабете 2 типа снижается уровень эндокринной функции костной ткани. Этот подавляющий гормональную активность эффект сохраняется у женщин разного возраста и не зависит от продолжительности постменопаузы, стажа диабета и вида сахароснижающей терапии.

**Ключевые слова:** остеокальцин, постменопауза, сахарный диабет 2 типа.

### SUMMARY

#### **Bone hormonal function in postmenopausal women with type 2 diabetes**

*M.L. Kyryliuk, Ya.O. Atanova*

**The aim** of the study is the evaluation of hormonal activity of bone tissue in women, depending on age, duration of menopause, and the presence of diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and methods.** A total of 68 women were divided into 2 groups: control – 29 healthy postmenopausal women (mean age (58,41 $\bar{\pm}$ 1,17) years), the second – 39 postmenopausal women with T2DM (mean age (63,46 $\bar{\pm}$ 1,21) years, mean HbA1c 9,07 $\pm$ 0,36%, the average duration of diabetes (12,05 $\bar{\pm}$ 1,37) years). The content of serum osteocalcin was determined by ELISA. Considered normal values of serum osteocalcin concentration for postmenopausal women were 15–46 ng/ml.

**Results and discussion.** It was shown that the concentration of serum osteocalcin of postmenopausal women with T2DM was significantly lower compared to controls (17,49 $\bar{\pm}$ 1,20 ng/ml and 32,66 $\bar{\pm}$ 2,79 ng/ml,  $P < 0,001$ ). The content of osteocalcin in blood with T2DM was significantly lower in women of different ages and in women with different postmenopausal duration compared with the control. There were no statistically significant differences of blood osteocalcin in postmenopausal women with different duration of T2DM. Type of glucose-lowering therapy does not affect on the content of osteocalcin in the blood. Results of the study of hormonal activity of bone tissue have shown that T2DM inhibits the endocrine function of bone tissue and slows the rate of bone synthesis.

**Conclusions.** T2DM reduces the level of endocrine function of bone tissue. This suppressive effect on hormonal activity persists in women of all ages and does not depend on the duration of postmenopause, duration of diabetes and the type of hypoglycemic therapy.

**Key words:** osteocalcin, postmenopause, diabetes mellitus type 2.

*Дата надходження до редакції 26.02.2016 р.*