




УДК 616.379-008.32.64:616.71-001.5-089.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237347>Ковальчук А.В. , Зінич О.В. , Корпачев В.В. , Кушнар'єва Н.М. ,  
Прибила О.В. , Шишкань-Шишова К.О. 

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

## Остеокальцин: взаємозв'язок між кістковим метаболізмом та гомеостазом глюкози при цукровому діабеті

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17(4):322-328. doi: 10.22141/2224-0721.17.4.2021.237347

**Резюме.** Дослідження останнього часу продемонстрували значення кістки як ендокринного органа, що продукує біологічно активні речовини, які регулюють як місцевий кістковий метаболізм, так і метаболічні функції у всьому організмі. Під час кісткового ремоделювання (формування/руйнування) активні клітини виділяють специфічні біомаркери, які допомагають виявляти остеометаболічну дисфункцію. Серед гормонів кісткової тканини важлива роль належить остеокальцину як координатору процесів кісткового моделювання, енергетичного гомеостазу, метаболізму глюкози, ліпідів та мінеральних речовин. Остеокальцин — структурний білок кісткового матриксу, що синтезується остеобластами і надходить до кровотоку під час резорбції кісткової тканини. Рівень остеокальцину в сироватці крові використовується як специфічний маркер формування кісткової тканини. Остеокальцин сприяє проліферації β-клітин підшлункової залози та секреції інсуліну, а також впливає на інсуліночутливість периферичних тканин. Виявлено обернену асоціацію глікемії з рівнем остеокальцину. У хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) зазвичай спостерігається нормальна або навіть трохи підвищена мінеральна щільність кісткової тканини порівняно з контролем відповідного віку. Зниження якості кісток та підвищений ризик переломів пов'язують зі змінами кісткової мікроархітектури та місцевого гуморального середовища. Дисбаланс активності остеобластів/остеокластів може бути зумовлений окиснювальним стресом та накопиченням кінцевих продуктів глікозилювання, що сприяє хронічному запаленню та резорбції кісток у пацієнтів із діабетом. Показано, що рівень остеокальцину в сироватці крові значно знижується порівняно зі здоровим контролем як у хворих на ЦД1, так і, особливо сильно, при ЦД2. З урахуванням важливості розробки нових підходів до діагностики та корекції метаболічних порушень у хворих на ЦД вивчення впливу кісткових гормонів на гормонально-метаболічні показники та стан кісткової тканини, включаючи ризик переломів, зберігає актуальність у сучасній діабетології.

**Ключові слова:** остеокальцин; біомаркери кісткового ремоделювання; секреція інсуліну; цукровий діабет; метаболічні порушення; ризик переломів; огляд

Гомеостаз організму залежить від динамічного балансу енергетичного обміну. Як тільки баланс порушується, це призводить до ризику метаболічних захворювань. Різні метаболічні органи та тканини, такі як печінка, панкреатичні острівці, жирова та м'язова тканини, а також скелет, беруть участь в енергетичному обміні. Метаболічні дослідження дозволили характеризувати зміну метаболічних шляхів при дисметабо-

лічних патологічних станах та надали вагомі докази метаболічної ролі кістки в ендокринології [1, 2].

Кістка головним чином виконує опорну функцію для всього організму і є головним регулятором кальцієвого гомеостазу та функції кровотворення. Останнім часом все більше в дослідженнях характеризують значення кістки як ендокринного органа, урахувавши отримані дані про те, що похідні від кістки фактори

 © 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Ковальчук Алла Володимирівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; факс: (044) 430-10-36; e-mail: [alla.kovalchuk@i.ua](mailto:alla.kovalchuk@i.ua); контактний тел.: +38 (067) 232-38-18.

For correspondence: Alla Kovalchuk, MD, PhD, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; fax: (044) 430-10-36; e-mail: [alla.kovalchuk@i.ua](mailto:alla.kovalchuk@i.ua); phone: +38 (067) 232-38-18.

Full list of authors information is available at the end of the article.

регулюють як місцевий кістковий метаболізм, так і метаболічні функції у всьому організмі. Зі свого боку, на кісткову тканину впливають інші циркулюючі гормони, такі як адипонектин, лептин та інсулін [3, 4].

Нещодавні дослідження довели, що клітини кісток, включаючи остеобласти, остеокласти, мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку та адипоцити, мають відповідні ендокринні функції. Вони можуть синтезувати та виділяти різноманітні біоактивні речовини, такі як білки, поліпептиди, цитокіни, запальні фактори, адипокіни, та утворювати екзосоми. Дані біоактивні речовини регулюють реконструкцію кісток шляхом паракринної секреції із самої кісткової тканини. Крім того, вони можуть потрапляти в кровообіг і діяти на дистальні органи, впливаючи тим самим на енергетичний обмін усього тіла [5–7]. Крім того, дані гуморальні фактори здатні регулювати глобальний енергетичний гомеостаз шляхом зміни чутливості різних тканин до інсуліну, харчової поведінки та функції адипоцитів. Дані висновки можуть відображувати новий патофізіологічний механізм таких метаболічних захворювань, як остеопороз, ожиріння та цукровий діабет і супутніх захворювань, або використовуватись у діагностиці, лікуванні та профілактиці даних станів [1, 2].

## 1. Маркери кісткового метаболізму

Протягом циклу кісткового ремоделювання активні клітини синтезують білки або вивільняють продукти деградації, які можуть бути виміряні в сироватці крові або сечі як маркери кісткового утворення або руйнування. Проспективні дослідження показали пряму залежність між рівнем маркерів кісткового обміну і втратою мінеральної щільності кістки (МЩКТ), що вимірюється методом рентгенівської остеоденситометрії [8].

Останнім десятиліттям було досягнуто значного прогресу в ідентифікації та характеристиці специфічних біомаркерів, які допомагають виявляти остеометаболічну дисфункцію, використовуючи так звані маркери кісткового обміну [9]. Біохімічні маркери ремоделювання кісток включають маркери резорбції: С-телопептид, N-телопептид, стійку до тартрату кислу фосфатазу 5b; маркери формування кісток: специфічну для кістки лужну фосфатазу, остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену типу 1. Дані маркери в поєднанні з оцінкою МЩКТ допомагають краще характеризувати розвиток порушень та умови, що перешкоджають метаболізму кісток [10, 11] (табл. 1).

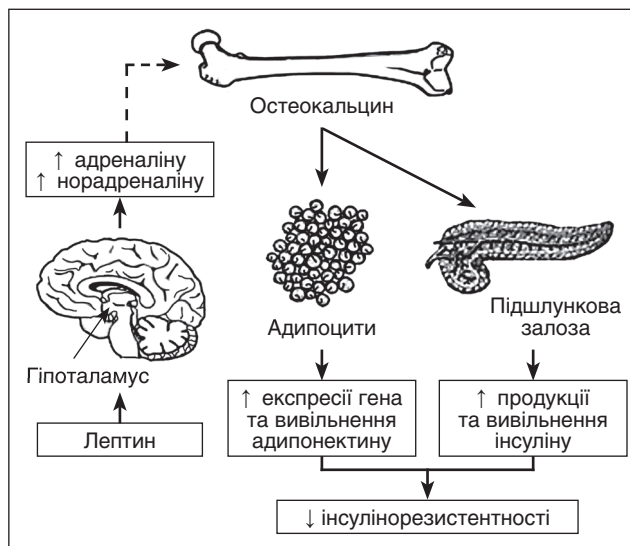
**Біологічні функції остеокальцину.** Одним із найважливіших біомаркерів кісткового метаболізму є остеокальцин — структурний білок кісткового матриксу, що синтезується остеобластами і становить близько 25 % всіх неколагенових білків кісткового матриксу. До кровотоку даний білок надходить під час резорбції кісткової тканини. Зміни його концентрації в сироватці крові відображають клітинну активність остеобластів, тому рівень остеокальцину в сироватці крові використовується як специфічний маркер формування кісткової тканини.

Остеокальцин є першим остеопротейном, для якого встановлена функція регулювання енергетичного обміну. Спочатку було виявлено, що він сприяє проліферації  $\beta$ -клітин підшлункової залози та секреції інсуліну, пізніше були встановлені інші його функції з регулювання енергетичних процесів, включаючи вплив на епітеліальні клітини кишечника, адипоцити та гепатоцити [12, 13].

Остеокальцин реалізує дві функції: він регулює внутрішні процеси в кістці і зовнішні у всьому організмі. Зовнішні ефекти остеокальцину включають ре-

**Таблиця 1. Зв'язки маркерів кісткового метаболізму з гомеостазом глюкози та чутливістю до інсуліну [11]**

Маркер кісткового обміну	Характеристика	Можливі ефекти щодо вуглеводного обміну
<b>Маркери формування кісток</b>		
Специфічна для кістки лужна фосфатаза	Ізоформа ЛФ на мембрані остеобластів, що гідролізує пірофосфат та сприяє мінералізації тканин	— Позитивно пов'язана з IP та функцією $\beta$ -клітин — Негативно пов'язана з НОМА-IR — Немає суттєвої асоціації з глікемією натще та HbA1c
Остеокальцин	Неколагеновий білок, що виділяється остеобластами, є складовою частиною кісткового позаклітинного матриксу	— Позитивна асоціація з НОМА- $\beta$ — Пов'язаний із нижчими рівнями HbA1c, глюкози в плазмі натще, НОМА-IR, центральним ожирінням та МС
N-кінцевий пропептид проколагену типу 1	Поширений пептид, що вивільняється під час включення колагену в матрикс	— Обернено пов'язаний із рівнем глікемії натще і HbA1c — Позитивно пов'язаний із НОМА- $\beta$ — Немає значного зв'язку з НОМА-IR
<b>Маркери резорбції кісток</b>		
С-телопептид	Пептидний фрагмент колагену, що виділяється під час резорбції кісток	Знижений у хворих на цукровий діабет
N-телопептид	Пептидний фрагмент колагену, що виділяється під час резорбції кісток	Не знижений при діабеті 2-го типу
Стійка до тартрату кисла фосфатаза 5b	Специфічний для остеокластів літичний фермент	Немає зв'язку з HbA1c, вмістом глюкози та інсуліну в плазмі натще



**Рисунок 1. Основні ефекти остеокальцину в організмі (Saleem, 2010)**

гулювання секреції інсуліну, інсуліночутливості периферичних тканин, рівня адипокінів, що свідчить про взаємозв'язки між кістковою та жировою тканинами. Друга роль остеокальцину: він стимулює роботу клітин-руйнівників остеобластів, причому лише в активній, тобто декарбоксілюваній, формі, що тісно пов'язано з процесом підтримання гомеостазу глюкози.

**Механізми впливу остеокальцину на ефекти інсуліну, гомеостаз глюкози та кістковий метаболізм**

Виявлення асоціації остеокальцину з регуляторними впливами на метаболізм глюкози та ліпідів дало підстави говорити про роль кісткової тканини як ендокринного органа, який бере участь у координації вуглеводного та ліпідного обміну, гуморальній регуляції гомеостатичних процесів, у тому числі енергетичного балансу та інсуліночутливості клітин. Зі свого боку, ін-

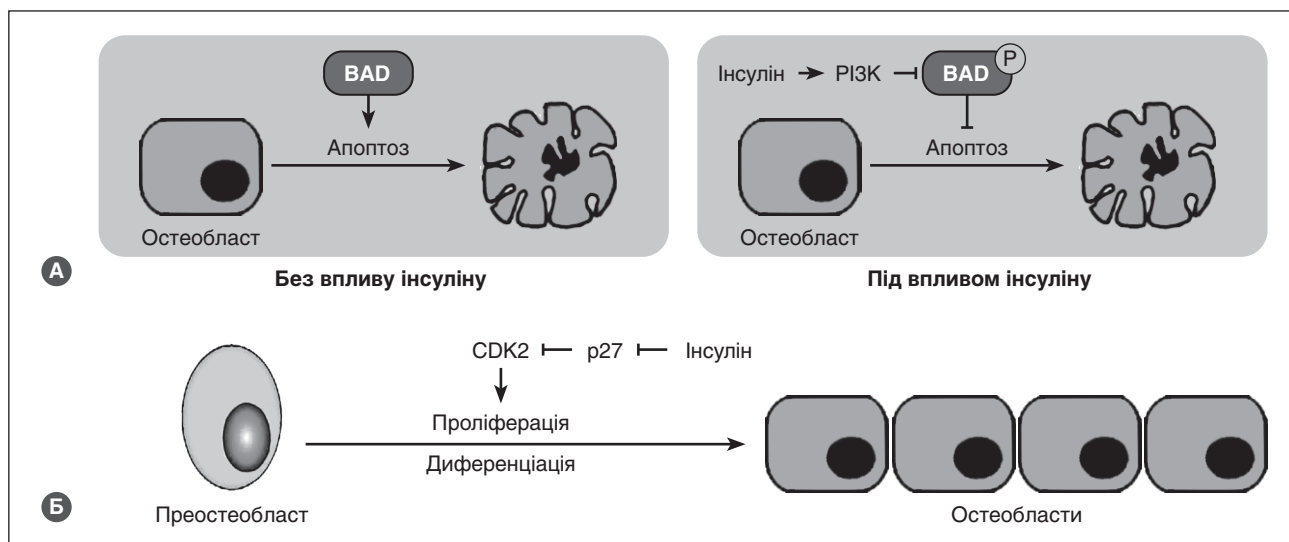
сулін та лептин, впливаючи на остеобласти через відповідні рецептори, модулюють секрецію остеокальцину за механізмом оберненого зв'язку [14–16].

Остеокальцин продукується зрілими остеобlastами й активується в умовах низького рН у лакунах резорбції. Інсулін може регулювати біоактивність остеокальцину через рецептори інсуліну на остеобlastах [11]. Зі свого боку, остеокальцин впливає на проліферацію β-клітин, секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну та експресію адипонектину, можливо, через рецептори, спряжені з G-білками (GPCR6a) у β-клітинах [17, 18].

Остеокальцин проявляє метаболічну активність у декарбоксілюваній формі. Саме в такому стані він підтримує гомеостаз глюкози в організмі. Роль інсулінового рецептора полягає в тому, щоб активувати остеокальцин, перешкоджаючи його карбоксилюванню [19]. Отже, інсулін подає сигнал на інсулінові рецептори остеобlastів, де остеокальцин декарбоксилюється, після чого остеокласти руйнують належну порцію кісткової тканини, при цьому остеокальцин в активній формі надходить у кров і стимулює секрецію інсуліну, через що рівень глюкози нормалізується.

Вважається, що резистентність до інсуліну в кістках може впливати на гомеостаз глюкози у всьому тілі через знижену активність остеокальцину [17]. Так, у хворих на ЦД2 виявлено обернену асоціацію глікемії з рівнем остеокальцину [20]; в метааналізах показана пряма кореляція остеокальцину з НbA1с, глюкози натще, НbA1-IR, із центральним ожирінням та метаболічним синдромом [21, 22].

Взаємозв'язки між інсуліном, ІР та кістковим метаболізмом визначаються трьома метаболічними шляхами. По-перше, інсулін через інсулінові рецептори на остеобlastах пригнічує p27 — інгібітор циклінзалежної кінрази 1 (cyclin-dependent kinase 1 — Cdk1), тим самим дерепресує активність даної кінрази, що контролює клітинні цикли транскрипції та стимулює проліферацію преостеобlastів, сприяючи їх диференціації до стадії зрілих остеобlastів (рис. 2А) [23–25].



**Рисунок 2. Ефекти інсуліну на диференціацію попередників остеобlastів до зрілих остеобlastів (А) та на блокування апоптозу остеобlastів (В) [23]**

По-друге, інсулін активує фосфатидилінозитол-3-кіназу (PI3K), що фосфорилує промотор BAD (BCL2 associated agonist of cell death — білок родини Bcl-2), асоційований із загибеллю клітин, блокуючи його проапоптичний ефект. За відсутності сигналу інсуліну BAD індукує апоптоз остеобластів (рис. 2B).

По-третє, інсулін стимулює рецептор інсуліноподібного фактора росту 1 (IGFR-1), що призводить до анаболічних ефектів [23, 26].

Зв'язок між сироватковим рівнем остеокальцину та глікемічною варіабельністю визначали із застосуванням системи безперервного контролю глікемії в 59 пацієнтів із ЦД2. Через 8 тижнів антигіперглікемічної терапії (ПСМ, інгібітор  $\alpha$ -глюкозидази, комбінована терапія інсуліном + метформіном) рівень остеокальцину сироватки значно збільшився порівняно з базовим, тоді як параметри, пов'язані з варіабельністю концентрації глюкози в крові, включаючи середню амплітуду глікемічних коливань та стандартне відхилення значень глікемії, значно зменшились ( $P < 0,001$ ). Зафіксовано вірогідну позитивну кореляцію рівня остеокальцину сироватки з рівнем С-пептиду натще та оцінкою НОМА- $\beta$ , а також негативну кореляцію з рівнем глюкози в крові, HbA1c, глікованим альбуміном та середнім рівнем глюкози в крові впродовж 24 годин (для всіх  $P < 0,05$ ). Загалом результати показали асоціацію між збільшенням концентрації сироваткового остеокальцину та покращенням контролю глюкози та показників варіабельності глюкози під час лікування [27].

Більшість ліків, які застосовуються для лікування остеопорозу, знижують швидкість руйнування кісткової тканини й одночасно зменшують вивільнення активного остеокальцину та підвищують рівень глюкози в крові, що варто враховувати під час терапії [14].

## 2. Патолофізіологія кісткових змін та ризик переломів при ЦД 2-го типу

Цукровий діабет супроводжується ускладненнями, які впливають на більшість систем організму. Однак вплив діабету на здоров'я кісток часто недооцінюється.

ЦД1 характеризується інсулінопенією, що знижує анаболізм кістки і призводить до зменшення мінеральної щільності кісткової тканини. Показано, що при ЦД1 інтенсивна терапія інсуліном стабілізує кісткову масу, відновлюючи анаболічну активність кістки [23, 26]. У той же час припускають, що гіперінсулінемічний стан, що розвивається при МС, а також інсулінотерапія при ЦД2 пригнічують кістковий метаболізм, що сприяє зниженню якості кісток, а отже, провокують ризик переломів. У пацієнтів із ЦД2 зазвичай спостерігається нормальна або навіть трохи підвищена МЩКТ порівняно з контролем відповідного віку. Підвищений ризик переломів пов'язують зі змінами кісткової мікроархітектури та місцевого гуморального середовища, що стимулює активність остеобластів [28, 29].

У чоловіків із ЦД2 збільшення частоти переломів фіксували лише для тих, хто отримував інсулін [8, 30]. В іншому дослідженні в добровольців із гіперінсулінемією, які страждали від ожиріння, рівень маркерів кісткового обміну був на 17–40 % нижче, ніж у худих осіб контроль-

ної групи відповідної статі та віку [31]. Повідомлялось, що резистентні до інсуліну пацієнти з ожирінням мали нижчі показники кісткового обміну, ніж чутливі до інсуліну особи (за даними НОМА-IR). Рівні маркерів кісткового обміну обернено корелювали з рівнем інсуліну натще та вісцеральним ожирінням (виміряним за допомогою комп'ютерної томографії), що може свідчити про негативний вплив IP на кістковий обмін [32].

Епідеміологічні докази підтверджують збільшення ризику переломів в осіб із ЦД1 та ЦД2, але також засвідчують, що ці наслідки можуть бути суттєво зменшені за допомогою моніторингу можливого ризику переломів та належного лікування як самого діабету, так й остеопенії або остеопорозу, якщо вони наявні. Хоча дані літератури неоднозначні, адекватний контроль глікемії при лікуванні може бути важливим елементом у запобіганні змінам кісткової тканини при ЦД 1-го та 2-го типів [23].

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі крихкості кісток при ЦД, включають гіперглікемію, окиснювальний стрес та накопичення кінцевих продуктів глікозилювання (КПГ). Це викликає порушення властивостей колагену, збільшення адипозності кісткового мозку, вивільнення запальних факторів та адипокінів із вісцерального жиру, що потенційно змінює функцію остеоцитів. Дисбаланс осі КПГ/рКПГ (рецептори КПГ) може безпосередньо впливати на активність остеобластів; гіперглікемія та окиснювальний стрес здатні негативно діяти на вироблення остеокальцину, викликаючи дисбаланс активності остеобластів/остеокластів, що призводить до зниження якості кісток [33].

КПГ викликають неферментативне перехресне зв'язування молекул колагену типу 1, порушуючи адгезію остеобластів до позаклітинної матриці, у результаті збільшується ламкість кістки [34]. Зміни позаклітинної матриці також зменшують активність лужної фосфатази в зрілих остеобластах, що впливає на мінералізацію кісток [35].

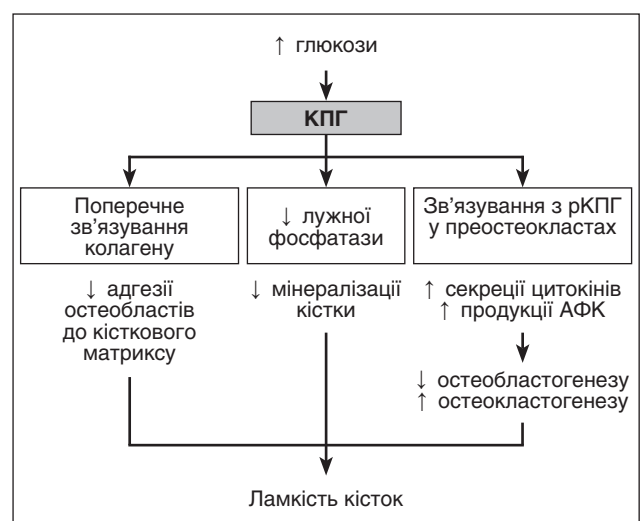


Рисунок 3. Механізми підвищення ламкості кісток, пов'язані з гіперглікемією

Примітки: КПГ — кінцеві продукти глікозилювання; рКПГ — рецептор до КПГ; АФК — активні форми кисню [23]

У людських кісткових клітинах експресуються рецептори до КПП, стимуляція яких призводить до активації ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) в остеокластах, збільшуючи продукцію цитокінів та активних фрагментів кисню (АФК) [36]. Високий рівень прозапальних цитокінів й АФК сприяє остеокластогенезу та диференціації остеобластів [37]. Загалом накопичення КПП сприяє хронічному запаленню та резорбції кісток у пацієнтів із діабетом [36] (рис. 3).

Автоімунне руйнування острівцевих клітин підшлункової залози зменшує спільну секрецію інсуліну та аміліну. Дефіцит аміліну може вплинути на МЩКТ, оскільки амілін пригнічує утворення остеокластів і стимулює остеобластогенез [38]. Крім того, виявлено, що в патофізіології остеопорозу при діабеті відіграють роль інсулін, фактори росту та шляхи, що активуються проліфератором пероксисом  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) [33].

Як згадувалося раніше, ЦД2 характеризується нормальною або високою МЩКТ, але супроводжується підвищеним ризиком переломів. Дане явище відоме як діабетичний парадокс крихкості кістки, яке свідчить про те, що на ризик переломів можуть вплинути інші незалежні чинники, крім МЩКТ. Тому для діагностики остеопорозу у хворих на ЦД2 було запропоновано використовувати додаткові параметри міцності кісток, такі як зміни трабекулярної мікроструктури або кортикальної кісткової пористості [39]. Наприклад, за допомогою периферійної високочутливої кількісної комп'ютерної томографії показано, що жінки з ЦД2 у постменопаузі мають більшу кортикальну пористість, ніж особи без ЦД2 [40]. Це асоціюється з меншою міцністю кісток та більш частими переломами в даній популяції [41].

Стан інсулінорезистентності, характерний для ЦД2, зустрічається також у кістковій тканині, де інсулін не здійснює повною мірою свій анаболічний ефект. Виявлено обернене співвідношення між міцністю кісток та резистентністю до інсуліну, оціненою за допомогою моделі базального гомеостазу (НОМА-IR), у жінок у перименопаузі [42].

Усі механізми, описані для впливу гіперглікемії на травми кістки, однаково стосуються як ЦД1, так і ЦД2. Порівняння показників при ЦД1 і ЦД2 показало, що рівень остеокальцину в сироватці крові знижується у хворих на ЦД1 і значно знижується при ЦД2 порівняно зі здоровим контролем [43, 44].

Таким чином, остеокальцин є гормоном, що опосередковує метаболізм глюкози, що підтверджено як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях. Проте існуючі дані не дають повного уявлення щодо механізмів, за допомогою яких остеокальцин взаємодіє з різними ланками вуглеводного обміну, що особливо важливо при цукровому діабеті. Дане питання сьогодні залишається актуальним і знаходиться в стані активного вивчення.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про особистий внесок кожного автора:** Ковальчук А.В. — формулювання теми та завдання, написання тексту; Зінич О.В., Корначев В.В. — концепція і дизайн огляду; Кушнарьова Н.М., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О. — підбір та обробка матеріалів, оформлення тексту.

## References

1. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia*. 2017 Jul;60(7):1163-1169. doi: 10.1007/s00125-017-4269-4.
2. Zhou R, Guo Q, Xiao Y, Guo Q, Huang Y, Li C, Luo X. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Bone Res*. 2021 May 20;9(1):25. doi: 10.1038/s41413-021-00142-4.
3. Kajimura D, Lee HW, Riley KJ, et al. Adiponectin regulates bone mass via opposite central and peripheral mechanisms through FoxO1. *Cell Metab*. 2013 Jun 4;17(6):901-915. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.009.
4. Abarrategi A, Mian SA, Passaro D, Rouault-Pierre K, Grey W, Bonnet D. Modeling the human bone marrow niche in mice: From host bone marrow engraftment to bioengineering approaches. *J Exp Med*. 2018 Mar 5;215(3):729-743. doi: 10.1084/jem.20172139.
5. Andrukhova O, Streicher C, Zeitz U, Erben RG. Fgf23 and parathyroid hormone signaling interact in kidney and bone. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Nov 15;436:224-39. doi: 10.1016/j.mce.2016.07.035.
6. Cai X, Xing J, Long C, Peng Q, Humphrey M. DOK3 modulates bone remodeling by negatively regulating osteoclastogenesis and positively regulating osteoblastogenesis. *J Bone Min Res*. 2017;32(11):2207-2218. doi: 10.1002/jbmr.3205.
7. Matsuoka K, Park KA, Ito M, Ikeda K, Takeshita S. Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res*. 2014 Jul;29(7):1522-30. doi: 10.1002/jbmr.2187.
8. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL; IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Apr;13(4):208-219. doi: 10.1038/nrendo.2016.153.
9. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med*. 2013 Aug 29;11:201. doi: 10.1186/1479-5876-11-201.
10. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011 Feb;22(2):391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
11. Wei J, Karsenty G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Jun;16(2):93-8. doi: 10.1007/s11154-014-9307-7.
12. Gupte AA, Sabek OM, Fraga D, et al. Osteocalcin protects against nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2014 Dec;155(12):4697-705. doi: 10.1210/en.2014-1430.
13. Milovanovic P, Zimmermann EA, Hahn M, et al. Osteocytic canalicular networks: morphological implications for altered mechanosensitivity. *ACS Nano*. 2013 Sep 24;7(9):7542-51. doi: 10.1021/nm401360u.
14. Sullivan TR, Duque G, Keech AC, Herrmann M. An old friend in a new light: the role of osteocalcin in energy metabolism.

*Cardiovasc Ther.* 2013 Apr;31(2):65-75. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00300.x.

15. Saleem U, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Jul;30(7):1474-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.204859.

16. Zanatta LC, Boguszewski CL, Borba VZ, Kulak CA. Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul;58(5):444-51. doi: 10.1590/0004-2730000003333.

17. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest.* 2014 Apr;124(4):1-13. doi: 10.1172/JCI72323.

18. Fernandes TAP, Gonçalves LML, Brito JAA. Relationships between Bone Turnover and Energy Metabolism. *J Diabetes Res.* 2017;2017:9021314. doi: 10.1155/2017/9021314.

19. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. Higher serum undercarboxylated osteocalcin and other bone turnover markers are associated with reduced diabetes risk and lower estradiol concentrations in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;100(1):63-71. doi: 10.1210/jc.2014-3019.

20. González-García ZM, Kullo IJ, Coletta DK, Mandarino LJ, Shaibi GQ. Osteocalcin and type 2 diabetes risk in Latinos: a life course approach. *Am J Hum Biol.* 2015 Nov-Dec;27(6):859-61. doi: 10.1002/ajhb.22745.

21. Kunutsor SK, Apekey TA, Laukkanen JA. Association of serum total osteocalcin with type 2 diabetes and intermediate metabolic phenotypes: systematic review and meta-analysis of observational evidence. *Eur J Epidemiol.* 2015 Aug;30(8):599-614. doi: 10.1007/s10654-015-0058-x.

22. Confavreux CB, Szulc P, Casey R, Varennes A, Goudable J, Chapurlat RD. Lower serum osteocalcin is associated with more severe metabolic syndrome in elderly men from the MINOS cohort. *Eur J Endocrinol.* 2014 Aug;171(2):275-83. doi: 10.1530/EJE-13-0567.

23. Romero-Díaz C, Duarte-Montero D, Gutiérrez-Romero SA, Mendivil CO. Diabetes and Bone Fragility. *Diabetes Ther.* 2021 Jan;12(1):71-86. doi: 10.1007/s13300-020-00964-1.

24. Uchida T, Nakamura T, Hashimoto N, et al. Deletion of *Cdkn1b* ameliorates hyperglycemia by maintaining compensatory hyperinsulinemia in diabetic mice. *Nat Med.* 2005 Feb;11(2):175-82. doi: 10.1038/nm1187.

25. Takahashi A, Mulati M, Saito M, et al. Loss of cyclin-dependent kinase 1 impairs bone formation, but does not affect the bone-anabolic effects of parathyroid hormone. *J Biol Chem.* 2018 Dec 14;293(50):19387-19399. doi: 10.1074/jbc.RA118.004834.

26. Ru JY, Wang YF. Osteocyte apoptosis: the roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases. *Cell Death Dis.* 2020 Oct 12;11(10):846. doi: 10.1038/s41419-020-03059-8.

27. Bao YQ, Zhou M, Zhou J, et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011 Jan;38(1):50-4. doi: 10.1111/j.1440-1681.2010.05463.x.

28. Ehnert S, Rinderknecht H, Aspera-Werz RH, Häussling V, Nussler AK. Use of in vitro bone models to screen for altered bone metabolism, osteopathies, and fracture healing: challenges of complex models. *Arch Toxicol.* 2020 Dec;94(12):3937-3958. doi: 10.1007/s00204-020-02906-z.

29. Ma C, Tonks KT, Center JR, Samocha-Bonet D, Greenfield JR. Complex interplay among adiposity, insulin resistance and bone health. *Clin Obes.* 2018 Apr;8(2):131-139. doi: 10.1111/cob.12240.

30. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia.* 2014 Oct;57(10):2057-65. doi: 10.1007/s00125-014-3289-6.

31. Viljakainen H, Ivaska KK, Paldanius P, et al. Suppressed bone turnover in obesity: a link to energy metabolism? A case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):2155-63. doi: 10.1210/jc.2013-3097.

32. Tonks KT, White CP, Center JR, Samocha-Bonet D, Greenfield JR. Bone Turnover Is Suppressed in Insulin Resistance, Independent of Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1112-1121. doi: 10.1210/jc.2016-3282.

33. Montagnani A, Gonnelli S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Sep;15(9):784-91. doi: 10.1111/dom.12077.

34. Poundarik AA, Wu PC, Evis Z, et al. A direct role of collagen glycation in bone fracture. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2015 Dec;52:120-130. doi: 10.1016/j.jmbbm.2015.08.012.

35. McCarthy AD, Etcheverry SB, Bruzzzone L, Lettieri G, Barrio DA, Cortizo AM. Non-enzymatic glycosylation of a type I collagen matrix: effects on osteoblastic development and oxidative stress. *BMC Cell Biol.* 2001;2:16. doi: 10.1186/1471-2121-2-16.

36. Hein GE. Glycation endproducts in osteoporosis--is there a pathophysiologic importance? *Clin Chim Acta.* 2006 Sep;371(1-2):32-6. doi: 10.1016/j.cca.2006.03.017.

37. Gilbert L, He X, Farmer P, et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Endocrinology.* 2000 Nov;141(11):3956-64. doi: 10.1210/endo.141.11.7739.

38. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res.* 2001 May;16(5):958-65. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.5.958.

39. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014 May;25(5):1439-43. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z.

40. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):5045-55. doi: 10.1210/jc.2010-0226.

41. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res.* 2013 Feb;28(2):313-24. doi: 10.1002/jbmr.1763.

42. Ishii S, Cauley JA, Crandall CJ, et al. Diabetes and femoral neck strength: findings from the Hip Strength Across the Menopausal Transition Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):190-7. doi: 10.1210/jc.2011-1883.

43. Urano T, Shiraki M, Kuroda T, et al. Low serum osteocalcin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in Japanese women. *J Bone Miner Metab.* 2018 Jul;36(4):470-477. doi: 10.1007/s00774-017-0857-0.

44. Takashi Y, Ishizu M, Mori H, et al. Circulating osteocalcin as a bone-derived hormone is inversely correlated with body fat in patients with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2019 May 3;14(5):e0216416. doi: 10.1371/journal.pone.0216416.

Отримано/Received 20.05.2021

Рецензовано/Revised 09.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.06.2021 ■

**Information about authors**

Alla V. Kovalchuk, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: [alla.kovalchuk@i.ua](mailto:alla.kovalchuk@i.ua); <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>.

Olesia V. Zynych, Dr. habil., Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: [o.v.zynych@gmail.com](mailto:o.v.zynych@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>.

Vadim V. Korpachev, Dr. habil., Professor, Chief Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: [korpa.vad@gmail.com](mailto:korpa.vad@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0182-9753>.

Nataliia N. Kushnarova, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: [natalijakush@gmail.com](mailto:natalijakush@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>.

Olha V. Prybyla, MD, Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: [o.v.prybyla@gmail.com](mailto:o.v.prybyla@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>.

Kateryna O. Shyshkan-Shyshova, MD, Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: [katerina7337916@gmail.com](mailto:katerina7337916@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

**Authors' contribution:** *Kovalchuk A.V.* — subject and objective setting, text writing; *Zynych O.V., Korpachev V.V.* — conception and design of the review; *Kushnarova N.N., Prybyla O.V., Shyshkan-Shyshova K.O.* — selection and processing of material, text design.

*A.V. Kovalchuk, O.B. Zynych, V.V. Korpachev, N.M. Kushnareva, O.B. Prybyla, K.O. Shishkan-Shishova*  
State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### **Osteocalcin: the relationship between bone metabolism and glucose homeostasis in diabetes mellitus**

**Abstract.** Recent studies have demonstrated the importance of bone as an endocrine organ that produces biologically active substances, which regulate both local bone metabolism and metabolic functions throughout the body. In the process of bone remodeling (formation/destruction), the active cells secrete specific biomarkers that help detect osteometabolic dysfunction. Among bone hormones, osteocalcin plays an important role as a coordinator of bone modeling processes, energy homeostasis, metabolism of glucose, lipids and minerals. Osteocalcin is a structural protein of the bone matrix, which is synthesized by osteoblasts and enters the bloodstream in the process of bone resorption. The level of osteocalcin in the serum is used as a specific marker of bone formation. Osteocalcin promotes pancreatic  $\beta$ -cell proliferation and insulin secretion, and also affects the insulin sensitivity of peripheral tissues. The inverse association of glycemia with the level of osteocalcin was revealed. Patients with type 2 diabetes mellitus usually have normal or even slight-

ly elevated bone mineral density compared to age-appropriate controls. Decreased bone quality and increased risk of fractures are associated with changes in bone microarchitecture and local humoral environment. An imbalance in osteoblast/osteoclast activity may be due to oxidative stress and the accumulation of glycosylation end products, which contributes to chronic inflammation and bone resorption in patients with diabetes. It is shown that the level of osteocalcin in the blood serum is significantly reduced compared to healthy controls, both in patients with type 1 diabetes mellitus and, especially, in type 2 diabetes mellitus. Given the importance of developing new approaches to the diagnosis and correction of metabolic disorders in diabetic patients, the study of the influence of bone hormones on hormonal and metabolic parameters and bone status, including the risk of fractures, remains relevant in modern diabetology.

**Keywords:** osteocalcin; bone remodeling biomarkers; insulin secretion; diabetes mellitus; metabolic disorders; fracture risk; review