


УДК 616.379-008.64:616.71-007.234-092

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201297

Синяченко О.В. , Єрмолаєва М.В., Морозюк Д.М., Верзілов С.М.  
Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

## Клініко-патогенетична значущість коморбідного остеодефіциту при цукровому діабеті в жінок у період менопаузи

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(2):124-129. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201297

**Резюме. Актуальність.** Остеодефіцит (ОД) є серйозною проблемою через високу захворюваність, смертність та значні витрати на медичне обслуговування, причому в жінок у менопаузальному періоді ламкість кісток унаслідок остеопорозу більше виражена, а остеопоротичні переломи хребта трапляються втричі частіше, ніж у чоловіків. З ОД тісно пов'язаний цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, а деякі гормональні й пептидні маркери кісткового метаболізму одночасно визначають мінералізацію кісток і стан вуглеводного обміну. **Мета дослідження:** оцінити перебіг ЦД у жінок у період менопаузи та вивчити клініко-патогенетичний зв'язок із наявністю в них ОД. **Матеріали та методи.** Обстежених жінок (n = 261) розподілили на дві групи — 17 % із ЦД (основна) і 83 % без ЦД (група порівняння). У 51 % випадків діагностований ОД (співвідношення остеопенії та остеопорозу — 4 : 1). Дослідження вуглеводного обміну включало визначення показників інсулінорезистентності НОМА та тяжкості метаболічного синдрому, рівнів у крові інсуліну, глюкози, глікованого гемоглобіну й С-пептиду, а маркерами кісткового метаболізму були рівні в крові паратгормону, кальцитоніну, остеокальцину, остеопонтину, активності лужної фосфатази, остеоасоційованих хімічних елементів (Ca, P, Mg, Co, Cr, Cu, Mn, Pb, Se, Sr, Zn). **Результати.** ЦД діагностований у 34 % жінок з ОД, що прямо співвідноситься з їх віком, частотою й вираженістю інших ознак метаболічного синдрому (гіперінсулінемія, гіперліпідемія, гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння), відсутністю випадків нормоліпідемії і ІІА типу порушень ліпідного обміну, але превалюванням ІІВ типу, більш високим показником у крові активності лужної фосфатази й меншими значеннями остеопонтину та селену, причому тяжкість перебігу ЦД тісно пов'язана з параметрами мінеральної щільності кістки і рівнем фосфатемії, розвиток діабетичних ретинопатії, нефропатії й периферичної макро-/мікроангіопатії відповідно залежить від вмісту селену, цинку та остеопонтину, а показник кальцемії має прогностичну значущість. **Висновки.** Доведена патогенетична значущість коморбідного ОД, параметрів мінеральної щільності кістки і маркерів кісткового метаболізму в сироватці крові жінок у період менопаузи в розвитку ЦД, тяжкості його перебігу й ускладнень, а показники остеопонтину, кальцію, селену та цинку мають прогностичну значущість.

**Ключові слова:** цукровий діабет; жінки; остеодефіцит

### Вступ

Як першорядну проблему охорони здоров'я ХХІ століття визначили метаболічний синдром (МС), або «синдром інсулінорезистентності Х» [1–3], що діагностується у 20–60 % жінок [4]. При цьому його поширеність серед жіночого населення щорічно повсюдно зростає [5, 6], особливо з початком періоду менопаузи [7, 8].

МС характеризується такою складовою, як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу [9–11], що порушує кістковий метаболізм і погіршує міцність кістки [12, 13], сприяючи формуванню остеодефіциту (ОД) — остеопенії й остеопорозу [4]. Відзначимо, що інсулінорезистентність сама по собі змінює мінеральну щільність кістки (МЩК), а ЦД посилює таку патологію [14, 15].

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, 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: Синяченко Олег Володимирович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, Донецький національний медичний університет, вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька обл., 84404, Україна, e-mail: synyachenko@ukr.net; контактний тел.: (050) 471 47 58.

For correspondence: Oleh Synyachenko, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor, Donetsk National Medical University, Privokzalna st., 27, Lyman, Donetsk region, 84404, Ukraine; e-mail: synyachenko@ukr.net; phone: +38(050) 471 47 58.

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

Існує статевий диморфізм не тільки розвитку МС, а й ламкості кісток у жінок у постменопаузі, у яких остеопоротичні переломи трапляються втричі частіше [16]. Це частково визначається порушеним синтезом остеобластів під впливом гіперглікемії, але ці питання залишаються вивченими недостатньо [17, 18].

**Мета дослідження:** оцінити перебіг цукрового діабету в жінок у період менопаузи та вивчити клініко-патогенетичний зв'язок із наявністю в них остеопорозу.

## Матеріали та методи

Обстежено 261 жінку віком від 34 до 72 років (у середньому  $48,40 \pm 0,54$  року). У 90,8 % із них настала фізіологічна менопауза, у 3,1 % спостережень констатовано ранню менопаузу, відповідно в 3,5 % випадків відзначалися пізній початок менструації та аменорея, у 2,7 % виконано на попередніх етапах оварієктомію; 4,6 % жінок були безплідними.

Критеріями виключення з розробки стали особи з ревматичними хворобами кістково-суглобового апарату, із захворюваннями щитоподібної залози та системи крові, із злоякісними пухлинами, хронічною хворобою нирок II–IV стадій, а також жінки, що одержували препарати глюкокортикоїдних гормонів та антиконвульсанти, тобто враховували ті чинники, що мали впливати на кістковий метаболізм з розвитком ОД.

Обстежених жінок розподілили на дві групи — 133 (51,0 %) з ОД (основна) та 128 (49,0 %) — із нормальною компактністю кісток (група порівняння). Контрольну групу становили 30 практично здорових жінок віком від 23 до 48 років (у середньому  $35,50 \pm 2,31$  року) зі збереженим менструальним циклом.

У 79,0 % від числа жінок з ОД встановлено остеопенію, а у 21,1 % (або 10,7 % від загального числа) — остеопороз.

Для діагностики ОД використовували рентгенівський апарат «Multix-Compact-Siemens» (Німеччина), остеоденситометр для проксимального відділу стегнової кістки «QDR-4500-Delphi-Hologic» (США), сонограф «Envisor-Philips» (Нідерланди), а в деяких жінок — магнітно-резонансний томограф «Signa-Excite-HD» (Німеччина).

МШК оцінювали за Т-індексом остеоденситограм, рентгенологічними індексами Барнетта — Нордіна, Рохліна і клиноподібності. У сироватці крові досліджували показники, що відображали МС, ЦД та стан кісткового метаболізму. Визначення рівнів глюкози, С-пептиду, лужної фосфатази, ліпідів (холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, аполіпопротеїну-В), сечової кислоти та ксантиноксидази виконували за допомогою біохімічних аналізаторів «Olympus-AU-640» (Японія) і «BS200» (Китай), вивчення концентрацій інсуліну, паратгормону, кальцитоніну, остеокальцину й остеопонтину в крові проводили імуноферментним методом (ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франція). Показник глікованого гемоглобіну (HbA1c) досліджували методом високої рідинної хроматографії (аналізатор «BIO-RAD-D10», США). Серед остеопорозованих хімічних елементів вивчали вміст в крові Ca, Co, Cr, Cu, Mg, Mn,

P, Pb, Se, Sr і Zn, застосовуючи атомно-емісійний спектрометр з індуктивно зв'язаною аргонною плазмою «IRIS-Intrepid-II-XDL» і атомно-абсорбційний спектрометр «SolAAr-Mk2-MOZe» з електрографітовим атомізатором (Велика Британія).

Для визначення МС враховували показник тяжкості інсулінорезистентності НОМА (Homeostatic Model Assessment)  $> 3$  в.о., який оцінювали за формулою:  $НОМА = (\text{інсулін} \times \text{глюкоза}) : 22,5$ , а ступінь тяжкості МС WMS — за формулою:  $WMS = \sqrt{\Sigma \times НОМА}$ , де  $\Sigma$  — сума окремих ознак МС.

**Етична експертиза.** Проведення дослідження було схвалене локальним науковим етичним комітетом Донецького національного медичного університету (протокол засідання № 3 від 20.04.2019 р.). Кожна жінка отримувала докладну інформацію про проведене дослідження й давала письмову інформовану згоду на участь.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) і багатofакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми Microsoft Excel та Statistica StatSoft, США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки (SE) і відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона й непараметричної Кендалла, критерії однофакторної дисперсії Брауна — Форсайта та багатofакторного аналізу Уїлкоксона — Рао, відмінностей Стьюдента й Мак-Немара — Фішера, вірогідність статистичних показників. Підраховували прогностично позитивний результат моделі (PPV).

## Результати

ЦД діагностований у 45 жінок без менструального циклу (17,2 % від загального числа і 33,8 % — із коморбідним ОД). При ЦД показники інсуліну становили ( $M \pm SD \pm SE$ )  $13,10 \pm 2,97 \pm 0,44$  мкМО/мл, глюкози —  $8,00 \pm 1,24 \pm 0,19$  ммоль/л, НОМА —  $4,70 \pm 1,35 \pm 0,20$  в.о., HbA1c —  $10,10 \pm 1,56 \pm 0,23$  %, С-пептиду —  $3,00 \pm 1,12 \pm 0,17$  нг/мл. За даними однофакторного дисперсійного аналізу, на розвиток ЦД впливає вік жінок, але не ранні терміни менопаузи, пізній початок менструації, наявність аменореї і безплідності.

Тяжкість ЦД в обстежених жінок становила  $2,290 \pm 0,108$  бала, а середній показник фази хвороби —  $2,440 \pm 0,098$  ум.од.

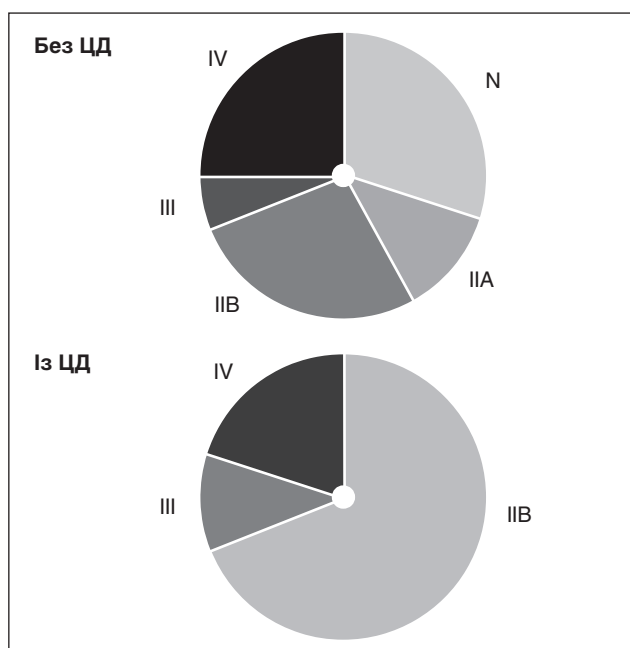
WMS в обстежених без ЦД був  $2,60 \pm 0,07$  в.о., а з ЦД — у 2,1 раза більше ( $5,50 \pm 0,16$  в.о.). Периферичну діабетичну макро/мікроангіопатію встановлено в 46,7 % від числа хворих, нейропатію — у 37,8 %, ретинопатію — у 35,6 %, артропатію — у 33,3 %, енцепалопатію — у 22,2 %, нейропатію — у 15,6 %. Проаналізовані складові МС (рис. 1). Отже, у жінок із ЦД гіперглікемію ( $> 5,9$  ммоль/л), гіперліпідемію та ожиріння виявлено в усіх випадках, гіперурикемію ( $> 360$  мкмоль/л) — у 82,2 %, артеріальну гіпертензію (середній артеріальний тиск  $> 115$  мм рт.ст.) — у 77,8 %, гіперінсулінемію — у 68,9 %, що виявилось вірогідно більшим порівняно з обстеженими без ЦД відповідно в 33,3; 42,1; 2,5; 2,1; 2,2 раза і на 48,8 %.

Показники сечової кислоти в жінок із ЦД становили  $450,3 \pm 11,82$  мкмоль/л, активності ксантинооксидази —  $6,60 \pm 0,22$  нмоль/мл · хв, індексу маси тіла —  $40,60 \pm 0,46$  кг/м<sup>2</sup>, середнього артеріального тиску —  $122,40 \pm 2,22$  мм рт.ст. і периферичного судинного опору —  $2,90 \pm 0,06$  дин · с · см<sup>-8</sup>, що було вірогідно більшим порівняно з випадками без ЦД відповідно на 27,1; 35,5; 43,5; 7,5 і 20,8 %.

Окрім рівня в крові аполіпропротеїнів В, усі вивчені показники МС у жінок із ЦД вірогідно перевищували аналогічні в групі порівняння без ЦД, що подано на рис. 2. Слід зазначити, що при ЦД були відсутні випадки нормоліпідемії і гіперліпідемії ІА типу, а також приблизно з однаковою частотою траплявся ІV тип. Разом із тим у цих жінок у 2,5 раза частіше спостерігався ІІВ тип (рис. 2).

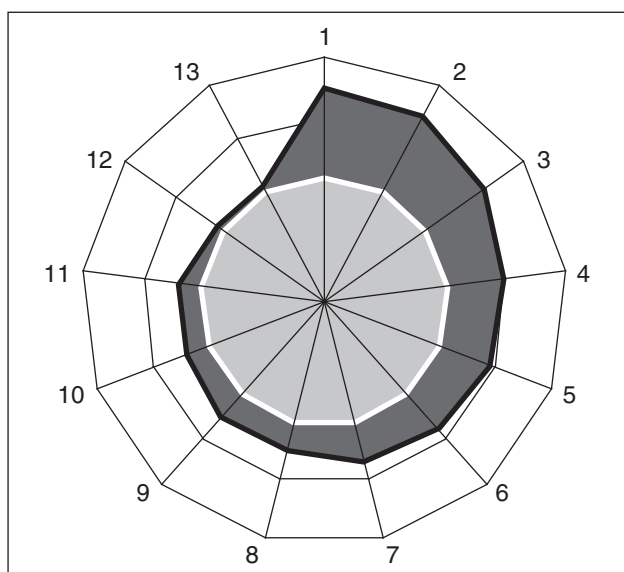
За даними багатофакторного аналізу Уїлкоксона — Рао, наявність у жінок ОД впливає на інтегральні ознаки ЦД. Параметри Т-індексу остеоденситограм, індексів Барнетта — Нордіна й клиноподібності діють на тяжкість перебігу ЦД. До того ж від вираженості ОД (остеопенія, остеопороз) також залежить тяжкість перебігу ЦД, що продемонстрував аналіз однорідності дисперсії Брауна — Форсайта і непараметричний кореляційний Кендалла.

У жінок із ЦД показники маркерів кісткового метаболізму в крові були такими: рівень паратгормону становив  $39,30 \pm 2,93$  пг/мл, кальцитоніну —  $12,30 \pm 0,76$  пг/мл, остеокальцину —  $14,20 \pm 0,66$  нг/мл, остеопонтину —  $39,40 \pm 3,50$  нг/мл, лужної фосфатази —  $124,60 \pm 5,14$  Од/л, Са —  $75,60 \pm 3,14$  мг/л, Р —  $403,90 \pm 6,21$  мг/л, Mg —  $32,00 \pm 0,59$  мг/л, Со —  $7,90 \pm 0,57$  мкг/л, Сг —  $1,30 \pm 0,07$  мкг/л, Cu —  $1,00 \pm 0,03$  мг/л, Mn —  $17,50 \pm 2,06$  мкг/л, Рb —  $64,40 \pm 4,86$  мкг/л, Se —  $95,10 \pm 4,85$  мкг/л, Sr —  $45,80 \pm 2,11$  мкг/л, Zn —  $6,30 \pm 0,12$  мг/л.



**Рисунок 2. Розподіл жінок без менструального циклу за типами гіперліпідемії.**

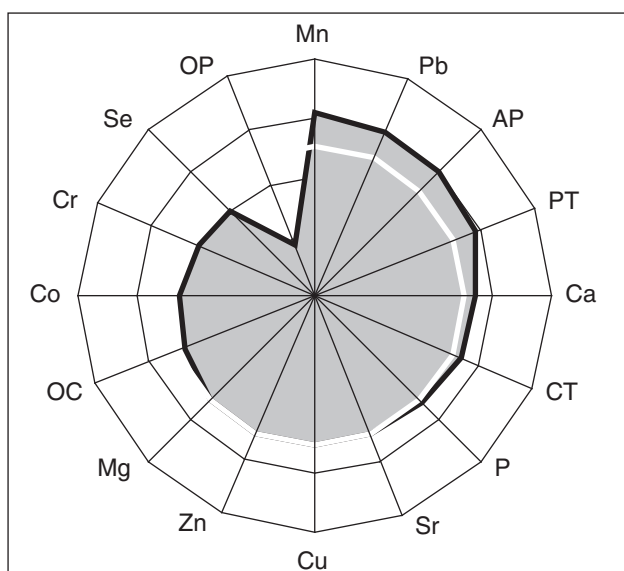
**Примітка: N — нормоліпідемія.**



**Рисунок 1. Відмінності показників МС у жінок із ЦД порівняно з групою без такого, яких прийнято за 100 %**

**Примітки: 1 — НОМА; 2 — С-пептид; 3 — тригліцериди; 4 — глюкоза; 5 — індекс маси тіла; 6 — ліпопротеїни низької щільності; 7 — ксантинооксидаза; 8 — сечова кислота; 9 — холестерин; 10 — периферичний судинний опір; 11 — інсулін; 12 — аполіпропротеїни В; 13 — середній артеріальний тиск**

Порівняно з жінками без ЦД (рис. 3) установлене вірогідне підвищення активності лужної фосфатази на 9,1 % при зменшенні вмісту остеопонтину на 32,2 % і Se на 10,2 %. Необхідно відзначити, що, крім показників селенемії, ЦД та ОД одночасно характеризуються змінами концентрацій у крові Cr, Cu, Mn і Zn, які в менопаузальних жінок від наявності ЦД не залежали.



**Рисунок 3. Відмінності показників у крові менопаузальних жінок із ЦД порівняно з жінками без такого, яких прийнято за 100 %**

**Примітки: AP — лужна фосфатаза; PT — паратгормон; CT — кальцитонін; OC — остеокальцин; OP — остеопонтин.**

Як показує однофакторний дисперсійний аналіз, тяжкість перебігу та фаза ЦД тісно пов'язані з показником фосфатемії, периферична макро/мікроангіопатія — із вмістом у крові остеопонтину, ретинопатія — із рівнем Se, нефропатія — із концентрацією Zn.

## Обговорення

На рівень глікемії в жінок із відсутнім менструальним циклом справляють дисперсійний вплив показники в крові лужної фосфатази, Ca, Cг і Se, а значення НОМА пов'язані з паратгормоном, кальцитоніном, остеокальцином, лужною фосфатазою, Ca, Se та Zn.

На наш погляд, параметри НОМА визначають зв'язок паратгормону, кальцитоніну й остеокальцину з інсулінемією. За результатами варіаційного, дисперсійного і кореляційного аналізу зроблені такі висновки, що мають практичну спрямованість: рівень у крові Ca < 55 мг/л (< M – SD жінок без менструального циклу) відображає тяжкість інсулінорезистентності (PPV = 69,2 %); T-індекс < –2,2 SD (> M + SD жінок з ОД) вказує на тяжкий перебіг ЦД у жінок з ОД (PPV = 73,7 %); рівень Se < 63 мкг/л (< M – SD хворих на ЦД) є прогнознегативною ознакою розвитку діабетичної ретинопатії.

ОД і ЦД об'єднує такий факт: у патогенезі їх бере участь неколагеновий білок остеокальцин [19], що виробляють остеобласти. Він пов'язаний із мінералізацією кісток [20] і визначає стан вуглеводного обміну [21]. Остеокальцин діє безпосередньо на β-клітини підшлункової залози та адипоцити, регулюючи секрецію інсуліну й чутливість до нього, що визначило нову роль кістки як ендокринного органа [22, 23].

З огляду на залежність метаболізму глюкози від рівня остеокальцинемії концентрація в крові остеокальцину стала використовуватися як один із предикторів ранньої діагностики порушень вуглеводного гомеостазу у хворих на остеопороз [24, 25].

Остеоасоційовані гормони й пептиди є метаболічними регуляторами, але їх значущість у генезі МС і ЦД залишається невивченою [26]. Відомо, що остеокальцинемія обернено корелює зі значеннями інсулінемії [27, 28], але рівень цього білка в крові жінок з наявністю менструального циклу не співвідноситься з таким в періоді менопаузи [29]. Показники остеокальцину в крові жінок, які страждають від ЦД, нижчі, ніж у здорових осіб контрольної групи [30].

## Висновки

ЦД діагностований у 17,2 % від числа жінок у період менопаузи або в 33,8 % з ОД, що прямо співвідноситься з їх віком, частотою й вираженістю інших ознак МС (гіперінсулінемія, гіперліпідемія, гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння), відсутністю випадків нормоліпідемії та ПА типу порушень ліпідного обміну.

При цьому превалюють гіперліпідемія ПВ типу, більш високий показник в крові активності лужної фосфатази і менші значення остеопонтину й Se.

Тяжкість перебігу ЦД пов'язана з параметрами МЩК і рівнем фосфатемії, розвиток діабетичної ретинопатії, нефропатії і периферичної макро- і мікроангіопатії відповідно залежить від вмісту Se, Zn та остеопонтину, а показник кальцеїмії має прогностичну значимість.

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

## References

1. Kim HJ, Jang BH, Kim MJ, Kim KC, Kuon WJ, Kim CK. Prevalence of and associations between metabolic syndrome and the constitutions defined by Korean Eight Constitution Medicine. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19074. doi:10.1097/MD.00000000000019074.
2. Lozano-Cuenca J, Valencia-Hernández I, López-Canales OA, et al. Possible mechanisms involved in the effect of the subchronic administration of rosuvastatin on endothelial function in rats with metabolic syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2020;53(2):e9304. doi:10.1590/1414-431X20199304.
3. O'Donovan AN, Herisson FM, Fouhy F, et al. Gut microbiome of a porcine model of metabolic syndrome and HF-pEF. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(3):H590–H603. doi:10.1152/ajp-heart.00512.2019.
4. Li RC, Zhang L, Luo H, et al. Subclinical hypothyroidism and anxiety may contribute to metabolic syndrome in Sichuan of China: a hospital-based population study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2261. doi:10.1038/s41598-020-58973-w.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–1062. doi:10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
6. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2745–2749. doi:10.2337/diacare.28.11.2745.
7. Hevener AL, Ribas V, Moore TM, Zhou Z. The Impact of Skeletal Muscle ERαon Mitochondrial Function and Metabolic Health. *Endocrinology*. 2020;161(2):bqz017. doi:10.1210/endo/bqz017.
8. Seo YR, Kim JS, Kim SS, Jung JG, Yoon SJ. Association between Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome Determined by Facial Flushing in Korean Women. *Korean J Fam Med*. 2020;10.4082/kjfm.19.0141. doi:10.4082/kjfm.19.0141.
9. Eshaghi FS, Ghazizadeh H, Kazami-Nooreini S, et al. Association of a genetic variant in AKT1 gene with features of the metabolic syndrome. *Genes Dis*. 2019;6(3):290–295. doi:10.1016/j.gendis.2019.03.002.
10. Bhalwar R. Metabolic syndrome: The Indian public health perspective. *Med J Armed Forces India*. 2020;76(1):8–16. doi:10.1016/j.mjafi.2019.12.001.
11. Yang X, Luo W, Han S, et al. Prevalence of high-risk coronary plaques in patients with and without metabolic syndrome and the relationship with prognosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):73. doi:10.1186/s12872-020-01358-8.
12. Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, et al. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res*. 2007;22(4):560–568. doi:10.1359/jbmr.070115.
13. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Med Hypotheses*. 2005;65(6):1013–1015.



doi:10.1016/j.mehy.2005.07.017.

14. Huang W, Shu L, Zhao H, Chen S, Zhang H, Song G. Association of the Triglyceride to High-Density Lipoprotein Ratio and the Visceral Adiposity Index with Metabolic Syndrome in Diabetic Susceptible Population. *Horm Metab Res.* 2020;52(2):95–103. doi:10.1055/a-1089-7991.

15. Kaneko K, Yatsuya H, Li Y, et al. Risk and population attributable fraction of metabolic syndrome and impaired fasting glucose for the incidence of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Japanese individuals: Aichi Worker's Cohort Study. *J Diabetes Investig.* 2020;10.1111/jdi.13230. doi:10.1111/jdi.13230.

16. Horikawa K, Kasai Y, Yamakawa T, Sudo A, Uchida A. Prevalence of osteoarthritis, osteoporotic vertebral fractures, and spondyloarthrosis among the elderly in a Japanese village. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2006;14(1):9–12. doi:10.1177/230949900601400103.

17. Chin KY, Ima-Nirwana S, Mohamed IN, et al. Insulin-like growth factor-1 is a mediator of age-related decline of bone health status in men. *Aging Male.* 2014;17(2):102–106. doi:10.3109/13685538.2014.896895.

18. Mohan S, Baylink DJ. Impaired skeletal growth in mice with haploinsufficiency of IGF-I: genetic evidence that differences in IGF-I expression could contribute to peak bone mineral density differences. *J Endocrinol.* 2005;185(3):415–420. doi:10.1677/joe.1.06141.

19. Riquelme-Gallego B, Garcá-Molina L, Cano-Ibáñez N, et al. Circulating Undercarboxylated Osteocalcin as Estimator of Cardiovascular and Type 2 Diabetes Risk in Metabolic Syndrome Patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):1840. doi:10.1038/s41598-020-58760-7.

20. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1):83–vii. doi:10.1016/s0889-8529(02)00077-4.

21. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone.* 2016;82:42–49. doi:10.1016/j.bone.2015.05.046.

22. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007;130(3):456–469. doi:10.1016/j.cell.2007.05.047.

23. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res.* 2009;24(5):785–791. doi:10.1359/jbmr.081234.

doi:10.1359/jbmr.081234.

24. De Pergola G, Triggiani V, Bartolomeo N, et al. Independent Relationship of Osteocalcin Circulating Levels with Obesity, Type 2 Diabetes, Hypertension, and HDL Cholesterol. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2016;16(4):270–275. doi:10.2174/1871530317666170106150756.

25. Garcá-Martá A, Cortá-Berdonces M, Luque-Fernández I, Rozas-Moreno P, Quesada-Charneco M, Muñoz-Torres M. Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2011;18(5):537–541. doi:10.1097/gme.0b013e3181f8565e.

26. Bullá M, Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM, Salas-Salvadá J. Total and undercarboxylated osteocalcin predict changes in insulin sensitivity and ácell function in elderly men at high cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):249–255. doi:10.3945/ajcn.111.016642.

27. Kanazawa I, Yamaguchi T, Tada Y, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes. *Bone.* 2011;48(4):720–725. doi:10.1016/j.bone.2010.12.020.

28. Iki M, Tamaki J, Fujita Y, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):761–770. doi:10.1007/s00198-011-1600-7.

29. Movahed A, Larijani B, Nabipour I, et al. Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2012;30(6):683–691. doi:10.1007/s00774-012-0367-z.

30. Sanchez-Enriquez S, Ballesteros-Gonzalez IT, Villafá-Bernal JR, et al. Serum levels of undercarboxylated osteocalcin are related to cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and healthy subjects. *World J Diabetes.* 2017;8(1):11–17. doi:10.4239/wjd.v8.i1.11.

Отримано/Received 17.01.2020

Рецензовано/Revised 09.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020 ■

#### Information about authors

Oleh Syniachenko, MD, Professor, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine; e-mail: synyachenko@ukr.net; phone: (050) 4714758; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4201-5166>

Maia Iermolaieva, MD, Professor, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine; e-mail: m.ermolaeva73@i.ua; phone: (095) 8793657.

Dmytro Morozuk, the post-graduate student, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine; e-mail: docmdm333@gmail.com; phone: (095) 2014510.

Sergii Verzilov, PhD, associate professor, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine; e-mail: solo\_oniko@ukr.net; phone: (050) 5590545.

Синяченко О.В., Ермолаева М.В., Морозюк Д.М., Верзилов С.Н.

Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

### Клинико-патогенетическая значимость коморбидного остеодефицита при сахарном диабете у женщин в период менопаузы

**Резюме. Актуальность.** Остеодефицит (ОД) является серьезной проблемой из-за высокой заболеваемости, смертности и значительных затрат на медицинское обслуживание, причем у женщин в менопаузальном периоде ломкость костей вследствие остеопороза более выражена, а остеопоротические переломы позвоночника встречаются втрое чаще, чем у мужчин. С ОД тесно связан сахарный диабет (СД) 2-го типа, а некоторые гормональные и пептидные маркеры костного метаболизма одновременно определяют минерализацию костей и состояние углеводного обмена. **Цель исследования:** оценить течение СД у неменструирующих женщин и изучить клинико-патогенетическую связь с наличием

у них ОД. **Материалы и методы.** Обследованных женщин (n = 261) распределили на две группы — 17 % из них с СД (основная) и 83 % без СД (группа сравнения). В 51 % случаев диагностирован ОД (соотношение остеопении и остеопороза — 4 : 1). Исследование углеводного обмена включало определение показателей инсулинорезистентности НОМА и тяжести метаболического синдрома, уровней в крови инсулина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина и С-пептида, а маркерами костного метаболизма были параметры в крови паратормона, кальцитонина, остеокальцина, остеопонтинина, активности щелочной фосфатазы, остеоссоциированных химических элементов (Ca, P, Mg, Co, Cr,

Cu, Mn, Pb, Se, Sr, Zn). **Результаты.** СД диагностирован у 34 % женщин с ОД в периоде менопаузы, что прямо соотносится с их возрастом, частотой и выраженностью других признаков метаболического синдрома (гиперинсулинемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, артериальная гипертензия, ожирение), отсутствием случаев нормолипидемии и ПА типа нарушений липидного обмена, но превалированием ПВ типа, более высоким показателем в крови активности щелочной фосфатазы и меньшими значениями остеопонтинна и селена, причем тяжесть течения СД тесно связана с параметрами минеральной плотности кости и уровнем фосфатемии, развитие диабетических ретинопатии, нефропатии и

периферической макро- и микроангиопатии соответственно зависит от содержания селена, цинка и остеопонтинна, а показатель кальцемии обладает прогностической значимостью. **Выводы.** Доказана патогенетическая значимость коморбидного ОД, параметров минеральной плотности кости и маркеров костного метаболизма в сыворотке крови женщин с отсутствием менструального цикла в развитии СД, тяжести его течения и осложнений, а показатели остеопонтинна, кальция, селена и цинка обладают прогностической значимостью.

**Ключевые слова:** диабет сахарный; женщины; остеопороз

O.V. Syniachenko, M.V. Yermolaieva, D.M. Moroziuk, S.M. Verzilov  
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

### Clinical and pathogenetic significance of comorbid osteoporosis in diabetes mellitus in women with menopause

**Abstract. Background.** Osteoporosis is a serious problem due to the high morbidity, mortality and significant costs for medical care. Moreover, in women in the menopausal period, bone fragility due to osteoporosis is more pronounced, and osteoporotic vertebral fractures are three times more common than in men. Type 2 diabetes mellitus (DM) is closely associated with osteoporosis, and some hormonal and peptide markers of bone metabolism simultaneously determine bone mineralization and the state of carbohydrate metabolism. The purpose was to assess the course of diabetes in women during menopause and to study the clinical and pathogenetic relationship with the presence of osteoporosis in them. **Materials and methods.** Two hundred and sixty-one women with menopause were examined. They were divided into two groups: 17 % with DM (main one) and 83 % without DM (comparison group). In 51 % of cases, osteoporosis was diagnosed (osteopenia and osteoporosis ratio was 4 : 1). The study of carbohydrate metabolism included the determination of insulin resistance HOMA index and the severity of metabolic syndrome, blood levels of insulin, glucose, glycosylated hemoglobin and C-peptide, and markers of bone metabolism were serum parameters of parathyroid hormone, calcitonin, osteocalcin, osteopontin,

alkaline phosphatase activity, chemical elements (Ca, P, Mg, Co, Cr, Cu, Mn, Pb, Se, Sr, Zn). **Results.** DM was diagnosed in 34 % of women with osteoporosis, which directly correlates with their age, frequency and severity of other signs of metabolic syndrome (hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hyperuricemia, arterial hypertension, obesity), the absence of cases of normal lipidemia and type IIA lipid metabolism disorders, but with the prevalence of type IIB, a higher rate of alkaline phosphatase activity in the blood and lower values of osteopontin and selenium. Besides, DM severity is closely related to the parameters of mineral bone density and phosphatemia level, and the development of diabetic retinopathy, nephropathy and peripheral macro-/microangiopathy, respectively, depends on the content of selenium, zinc and osteopontin, and the rate of calcemia has prognostic significance. **Conclusions.** The pathogenetic significance of comorbid osteoporosis, parameters of bone mineral density and markers of bone metabolism in the blood serum of women with menopause in the development of DM, the severity of its course and complications has been proven, and the indicators of osteopontin, calcium, selenium and zinc have prognostic significance.

**Keywords:** diabetes mellitus; women; osteoporosis