

# РОЛЬ МАРКЕРА КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТЕОКАЛЬЦИНА В РЕГУЛЯЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

**Ковальчук А. В.,**

к. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко  
НАМН Украины», г. Киев, Украина, <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

**Зинич О. В.,**

д. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко  
НАМН Украины», г. Киев, Украина, <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

**Корпачев В. В.,**

д. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко  
НАМН Украины», г. Киев, Украина, <https://orcid.org/0000-0003-0182-9753>

**Кушнарева Н. Н.,**

к. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко  
НАМН Украины», г. Киев, Украина, <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

**Прыбила О. В.,**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»,  
г. Киев, Украина, <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

**DOI:** [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/31052020/7077](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7077)

## ARTICLE INFO

**Received:** 22 March 2020

**Accepted:** 07 May 2020

**Published:** 31 May 2020

## KEYWORDS

diabetes mellitus type 2,  
osteocalcin,  
index of visceral obesity,  
bone mineral density,  
insulin resistance.

## ABSTRACT

Osteocalcin (OK) is actively involved in the humoral regulation of energy homeostasis. However, the relationship between the level of OK as a modulator of metabolic processes and constitutional and metabolic features in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) of a different gender remains not thoroughly studied.

The study included 127 patients with type 2 diabetes  $\geq 50$  years of age. Of these, 70 were postmenopausal women and 57 men.

It was found that in the general group of women, the concentration of OK in the blood serum was significantly higher than in men. The observed difference is due to significantly higher levels of OK in women of the older age group ( $\geq 60$  years) in comparison with men. At the same time, a decrease in bone mineral density (BMD) in the femoral neck was observed in subgroups of men and women aged  $\geq 60$  years and older, while in the younger subgroups of patients, the BMD of lumbar and femoral zones were close to each other.

The relationships between OK levels and adipose tissue parameters, evaluated by calculating the morphological and functional index of visceral obesity (IVO), were investigated. An increase in the OK level in the groups of men and women was accompanied by a decrease in the IVO values. The highest degree of insulin resistance was determined in groups of patients with minimal levels of OK and high IVO, and the lowest values were recorded in patients with high levels of OK and low IVO.

The decrease of the blood OK level in patients with type 2 diabetes occurs in parallel with an increase in the degree of insulin resistance and dysfunction of visceral adipose tissue. In this case, IVO is a more accurate parameter reflecting the constitutional and metabolic phenotypic changes, compared with the index of the waist circumference. The decrease in BMD in patients with type 2 diabetes is the result of predominantly involutive processes that are noticeable at the age of  $\geq 60$  years and occur against the background of a decrease in the content of OK with age.

**Citation:** A.V. Kovalchuk, O.V. Zynich, V.V. Korpachev, N.N. Kushnareva, O.V. Prybila. (2020) Role of Bone Remodeling Marker Osteocalcin in the Regulation of Energy Homeostasis in Type 2 Diabetes. *World Science*. 5(57), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal\_ws/31052020/7077

**Copyright:** © 2020 A.V. Kovalchuk, O.V. Zynich, V.V. Korpachev, N.N. Kushnareva, O.V. Prybila. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Введение.** Для сахарного диабета (СД) 2 типа характерно развитие хронических осложнений, связанных с состоянием инсулинорезистентности и полиметаболическими нарушениями, провоцирующими заболевания, которые значительно снижают качество и продолжительность жизни пациентов [2]. Недооцениваемым до сих пор осложнением сахарного диабета является нарушение костного метаболизма, которое вызывает изменения микроструктуры и ухудшение качества костной ткани, приводящие к повышенному риску нарушения целостности скелета [32, 29, 43]. В то же время, результаты современных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что скелетные кости выполняют не только опорную и гемопоетическую функцию, но и принимают активное участие в гуморальной регуляции важнейших физиологических процессов организма, таких как углеводно-липидный и энергетический гомеостаз. Это дало основание рассматривать костную ткань как полноценный орган эндокринной системы, секретирующий собственные гормонально активные вещества, которые участвуют в регулировании секреции инсулина и чувствительности других тканей к глюкозе и инсулину, а также влияют на метаболизм липидов и макроэргических соединений [5, 11, 23]. Полагают, что кость, в дополнение к классическим тканям-мишеням инсулина, является как объектом диабетических осложнений, так и потенциальным патофизиологическим фактором самой болезни [15, 35, 40, 47, 51].

Система костного метаболизма включает циклический процесс резорбции/формирования костной ткани, осуществляемый соответствующими клетками: остеокластами и остеобластами. Указанные процессы сопровождаются выделением в кровотоки веществ, называемых биохимическими маркерами ремоделирования кости [44]. Недавними молекулярно-генетическими исследованиями показано, что важную роль в регуляции ключевых сигнальных путей дифференцировки остеобластов и остеокластов играют эпигенетические модификации экспрессии генов, в частности посттранскрипционное метилирование ДНК. Эти процессы определяют развитие и функцию костной ткани и нарушения ремоделирования кости в условиях патологии [16].

При заболевании сахарным диабетом отмечаются негативные изменения костной ткани, включая костную структуру, плотность костной ткани и биохимические маркеры костного обмена [20, 26, 48]. Опубликованные результаты целого ряда систематических обзоров клинических исследований подтверждают обратные ассоциации между уровнем остеокальцина в сыворотке крови с риском и тяжестью дисметаболических состояний, таких как инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа [3, 21, 25, 43].

Остеокальцин (ОК) является наиболее изученным фактором, регулирующим метаболизм костной ткани. ОК влияет на обменные процессы во всем организме и представляет собой гормонально активный пептидный продукт матрикса костной ткани, который выделяется остеобластами в процессе костного ремоделирования [9, 12, 33, 51]. Транскрипция гена ОК остеобластов стимулируется витамином D<sub>3</sub> с помощью последовательности, чувствительной к стероидам [18]. В костный матрикс включается от 70 до 90% синтезируемого остеобластами ОК, а остальная часть попадает в кровоток. Уровень ОК в крови может меняться в зависимости от возраста, характера метаболических нарушений, эффективности деградации в почечных канальцах [10, 42, 45].

Исследованиями последних десятилетий доказано, что эндокринной функцией обладает некарбоксилированная форма ОК, которая участвует в регуляции метаболизма глюкозы и липидов путем увеличения секреции инсулина поджелудочной железой и повышения чувствительности к инсулину в периферических тканях. На основе имеющихся экспериментальных данных предполагается наличие положительной обратной связи между ОК и инсулином. При этом ОК стимулирует секрецию инсулина, тогда как инсулиновый сигнал усиливает высвобождение ОК остеобластами. Эта точка зрения подтверждается тем, что у пациентов с нарушенной чувствительностью к инсулину, даже при высоких концентрациях инсулина в крови, наблюдается низкий уровень циркулирующего ОК, следствием чего может быть нарушение структуры и функции костей и высокий риск переломов [42].

Остеокальцин стимулирует продукцию инсулина поджелудочной железой как путем прямой стимуляции экспрессии гена, так и опосредованно – путем увеличения секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в тонком кишечнике и секреции адипонектина в жировой ткани [13, 17, 28]. Поэтому остеокальцин может быть важным фактором, координирующим гомеостаз глюкозы и липидов [30, 45, 56].

Секреция и биоактивность остеокальцина, в свою очередь, регулируются гормональными сигналами, включая инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), лептин, глюкокортикоиды и медиаторы симпатической нервной системы [14].

В норме инсулин и IGF-1 могут влиять на циркулирующие уровни ОК через инсулиновые рецепторы на остеобластах, оказывая анаболический эффект на формирование кости и остеобластогенез [43]. Воздействие на инсулиновые рецепторы остеобластов стимулирует их дифференцировку и экспрессию ОК, что способствует накоплению карбоксилированного остеокальцина в костном матриксе и увеличению плотности костной ткани, наблюдаемой у пациентов с СД 2 типа. Одновременно инсулин ускоряет костный обмен и активирует остеокласты, которые декарбоксилируют связанный с костной матрицей ОК, а затем некарбоксилированный ОК высвобождается в кровоток, стимулирует экспрессию инсулина в поджелудочной железе и адипонектина в жировой ткани [19, 54, 55].

При посредстве остеокальцина и адипоцитокинов осуществляется взаимодействие по механизму обратной связи между костной и жировой тканью. Выяснено, что продуцируемый адипоцитами лептин является мощным ингибитором формирования кости и продукции ОК, действующим через центральную нервную систему. Ингибирование лептином продукции и высвобождения серотонина в нейронах головного мозга приводит к усиленной активации симпатической нервной системы (СНС), а ее медиаторы через  $\beta$ 2-адренергические рецепторы в костной ткани ингибируют пролиферацию, дифференцировку остеобластов и экспрессию ОК [53]. Таким образом, если инсулин усиливает адипогенез, увеличивает массу жировых отложений и стимулирует выработку и секрецию лептина, то лептин осуществляет не прямое ингибирование экспрессии инсулина через ЦНС и костную ткань. Противоположное лептину действие оказывает другой адипокин – адипонектин, который увеличивает экспрессию ОК в остеобластах, а также стимулирует дифференцировку остеокластов и высвобождение некарбоксилированного остеокальцина, который, в свою очередь, способствует экспрессии адипонектина в адипоцитах и инсулина в поджелудочной железе. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом повышенный уровень лептина и снижение уровня адипонектина в сыворотке могут приводить к уменьшению панкреатической секреции инсулина и нарушению толерантности к глюкозе, что частично опосредовано через костную ткань [19].

Снижение уровня ОК в крови может указывать на нарушение баланса анаболических и катаболических процессов, ассоциироваться с нарушениями морфологии и функции как костной, так и жировой ткани в организме, проявляясь фенотипически в виде изменений композиции тела и нарушений обменных процессов.

Экспериментальные и клинические исследования доказали, что уровень ОК, отражающий активность остеогенеза, ассоциируется с выраженностью нарушений углеводного обмена при СД 1 и 2 типов и метаболическом синдроме. Вместе с тем, недостаточно изученными остаются вопросы взаимосвязей между уровнем ОК как модулятора метаболических процессов и конституционно-метаболическими особенностями у больных СД 2 типа разного пола.

Целью нашего исследования было изучить особенности изменений уровня ОК и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных СД 2 типа в зависимости от пола и возрастной группы пациентов, а также исследовать взаимосвязи между уровнем ОК и морфо-функциональными характеристиками висцеральной жировой ткани (индексом висцерального ожирения – ИВО), степенью абдоминального ожирения и степенью инсулинорезистентности (НОМА-IR).

**Материалы и методы.** В исследование включены 127 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрасте старше 50-ти лет. Из них 70 женщин в состоянии постменопаузы (средний возраст  $61,7 \pm 1,4$  года) и 57 мужчин (средний возраст  $60,5 \pm 2,3$  лет). Больные СД 2 типа принимали пероральную сахароснижающую терапию. Контрольную группу составили 22 человека (12 мужчин и 10 женщин) в возрасте более 50 лет, не болеющих сахарным диабетом. В соответствии с Международным Кодексом медицинской этики, клинические исследования проводились с согласия пациентов после соответствующего разъяснения. У всех пациентов измеряли антропометрические параметры (массу тела, рост, окружность талии), определяли индекс массы тела (ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ). В сыворотке крови натошак определяли содержание холестерина липопротеинов высокой плотности – ЛПВП (референсные показатели:  $>1,0$  ммоль/л для мужчин,  $>1,2$  ммоль/л для женщин), триглицеридов (референсные показатели

<1,7 ммоль/л) с помощью колориметрического ферментативного метода. По этим данным вычисляли индекс висцерального ожирения (ИВО, Visceral Adiposity Index) отдельно для женщин и мужчин по соответствующим формулам [1, 38]. Содержание остеокальцина определяли методом хемилюминесцентного иммунологического анализа с использованием парамагнитных частиц с помощью иммуноанализатора "Immolute" (Siemens, Германия) (референсные показатели 2,0-22,0 нг/мл). Степень инсулинорезистентности определяли с помощью модели оценки гомеостаза (HOMA-IR) [49].

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Prodigy Primo (GE Healthcare, Lunar, США). Измеряли проекционную минеральную плотность кости (г/см<sup>2</sup>) и анализировали результаты наиболее уязвимых анатомических участков: поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и шейки бедренной кости.

Статистическая обработка материала проведена с помощью вариационной статистики с использованием стандартных пакетов статистических расчетов Origin 7.1. Для сравнения средних абсолютных величин в исследуемых группах использовался параметрический критерий Стьюдента для независимых и парных выборок. Разница показателей считалась достоверной при  $P < 0,05$ .

**Результаты исследования.** На первом этапе работы у части пациентов ( $n = 104$ ) определяли половые и возрастные особенности содержания ОК. Для этого проводили сравнение показателей концентрации ОК и МПКТ отдельно у мужчин ( $n = 45$ ) и женщин ( $n = 59$ ) в подгруппах, выделенных в зависимости от возраста: 50-59 лет и 60 лет и старше. Полученные результаты сравнивали с контрольной группой лиц без диабета такого же возраста и пола (табл. 1).

Определение концентрации ОК в сыворотке крови обследованных мужчин и женщин показало, что у больных СД 2 типа его содержание в сыворотке крови значительно ниже по сравнению с лицами контрольной группы без диабета (табл. 1).

Таблица 1. Показатели остеокальцина (нг/мл) в сыворотке крови мужчин и женщин, больных СД 2 типа, в зависимости от возраста ( $n=104$ ;  $M \pm m$ )

Группы пациентов	Мужчины		Женщины	
	n	Остеокальцин, нг/мл	n	Остеокальцин, нг/мл
Контроль	12	10,78 $\pm$ 1,08	10	8,12 $\pm$ 1,03
Общая группа больных СД 2 типа, в том числе:	45	3,05 $\pm$ 0,23 #	59	3,95 $\pm$ 0,28 *, #
Подгруппа 50 – 59 лет	24	2,97 $\pm$ 0,36 #	35	3,56 $\pm$ 0,33 #
Подгруппа >60 лет	21	3,16 $\pm$ 0,30 #	24	4,29 $\pm$ 0,34 *, **, #

\* – достоверность разницы показателей между мужчинами и женщинами в одинаковых возрастных подгруппах ( $P < 0,05$ ); \*\* – достоверность разницы показателей между двумя возрастными подгруппами одного пола ( $P < 0,05$ ); # – достоверность разницы показателей с контрольной группой ( $P < 0,05$ ).

Полученные данные показали, что в общей группе женщин концентрация ОК в сыворотке крови была достоверно выше, чем у мужчин. Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от возраста позволило определить, что обнаруженное отличие обусловлено достоверно более высокими уровнями ОК у женщин старшей возрастной группы по сравнению с таковыми в младшей подгруппе женщин, а также по сравнению с соответствующими показателями у мужчин старшей возрастной подгруппы. Среди мужчин не выявлено достоверной разницы в содержании ОК в сыворотке крови между двумя возрастными подгруппами ( $P > 0,05$ ).

При проведении рентгеновской денситометрии критических зон скелета (поясничного отдела позвоночника L1-L4 и шейки бедренной кости) в той же группе пациентов (45 мужчин и 59 женщин) установлено, что в общих группах мужчин и женщин наблюдалась тенденция к уменьшению МПКТ в области шейки бедренной кости по сравнению с поясничными позвонками (табл. 2). Однако после распределения больных на подгруппы по возрасту установлено, что указанные изменения среднего значения МПКТ в зоне шейки бедренной кости происходили за счет снижения показателей МПКТ в подгруппах мужчин и женщин в возрасте 60 лет и старше, тогда как в младших подгруппах пациентов показатели МПКТ люмбальной и феморальной зон были близкими между обеими исследуемыми критическими зонами ( $P > 0,05$ ).



Таблица 2. Минеральная плотность костной ткани (г/см<sup>2</sup>) в критических зонах скелета больных СД 2 типа в зависимости от возраста и пола (n=104; M±m)

Пол пациентов	Возраст (годы)	Минеральная плотность костной ткани (г/см <sup>2</sup> )	
		Поясничный отдел позвоночника (L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> )	Шейка бедренной кости
Мужчины	Общая группа (n=45)	1,25 ± 0,06	1,09 ± 0,05 #
	- подгруппа 50 – 59 лет (n=24)	1,06 ± 0,10	0,97 ± 0,09
	- подгруппа ≥ 60 лет (n=21)	1,39 ± 0,11	1,13 ± 0,04 #
Женщины	Общая группа (n=59)	1,16 ± 0,04	0,96 ± 0,05 #
	- подгруппа 50 – 59 лет (n=35)	1,15 ± 0,07	0,94 ± 0,07
	- подгруппа ≥ 60 лет (n=24)	1,17 ± 0,04	1,0 ± 0,04 *

\* – достоверность (P < 0,05) разницы показателей между разными анатомическими областями в одинаковых возрастных группах мужчин и женщин;

# – тенденция (0,10 < P < 0,05) разницы показателей между разными анатомическими областями в одинаковых возрастных группах мужчин и женщин.

По нашему мнению, снижение минеральной плотности костной ткани феморальной зоны является следствием преимущественно инволютивных процессов, которые становятся ощутимыми в возрасте старше 60 лет и происходят на фоне определенных сдвигов содержания остеокальцина в возрастном аспекте. Тот факт, что изменения минеральной плотности выявлены только в зоне шейки бедра, свидетельствует об отсутствии непосредственной связи изменений концентрации общего ОК с процессами общей минерализации костной ткани у больных СД 2 типа, которые зависят преимущественно от возрастных изменений.

С целью выявления взаимосвязей между уровнями ОК и морфо-функциональными и метаболическими особенностями, 127 обследованных больных СД 2 типа (57 мужчин и 70 женщин) были разделены на 3 группы по уровню остеокальцина в крови, отдельно для каждого пола: группа 1 – с низким уровнем остеокальцина (<2 нг/мл) – 12 мужчин и 11 женщин; группа 2 – со средним уровнем ОК (от 2 до 4 нг/мл) – 25 мужчин и 33 женщины; группа 3 – с высоким уровнем ОК (выше 4 нг/мл) – 20 мужчин и 26 женщин.

В каждой из этих групп изучали взаимосвязи между содержанием остеокальцина в крови, показателем НОМА-IR, индексом висцерального ожирения ИВО и окружностью талии.

Исследование взаимосвязей между уровнями остеокальцина и параметрами жировой ткани, оцениваемыми путем расчета морфо-функционального индекса ИВО, показало, что изменения этих двух показателей имеют противоположную направленность, а именно повышение уровня остеокальцина в группах 1-3 как у мужчин, так и у женщин, сопровождалось снижением значений ИВО (табл. 3).

Таблица 3. Индекс висцерального ожирения (ИВО), инсулинорезистентность и окружность талии у больных СД 2 типа разного пола в зависимости от уровня остеокальцина в сыворотке крови (M±m)

Группы пациентов				ИВО	Окружность талии (см)	НОМА-IR
	№ группы	n	Концентрация остеокальцина в сыворотке крови (нг/мл)			
Мужчины (n=57)	1	12	< 2,0	4,36±0,36	107,91±4,7	7,25±1,20
	2	25	2,83±0,12	3,14±0,25 *	109,96±2,38	6,33±0,85 *
	3	20	5,94±0,20 **	1,41±0,16 *: **	95,2±1,71 *: **	4,03±0,32 *: **
Женщины (n=70)	1	11	< 2,0	4,66±0,19	114,1±2,33	8,25±1,10
	2	33	3,04±0,15	3,28±0,32 *	104,9±2,17 *	4,93±0,71 *
	3	26	6,21±0,24 **	2,15±0,13 *: **	110,5±2,52	2,88±0,21 *: **

\* – достоверность разницы показателей с группой 1 того же пола (P < 0,05); \*\* – достоверность разницы показателей с группой 2 того же пола (P < 0,05); \*\*\* – достоверность разницы с соответствующей группой другого пола

В тоже время, нами не было выявлено закономерных статистически достоверных изменений показателя окружности талии в группах мужчин и женщин с разным уровнем остеокальцина в крови. Этот факт может объясняться тем, что данный антропометрический параметр зависит не только от количества висцерального жира, но и включает подкожный жир, то есть повышение ОТ может лишь частично отражать фенотипическое проявление абдоминального ожирения. Итак, интегральный индекс ИВО, который учитывает как количество и распределение жировой ткани (ИМТ, ОТ), так и ее функциональные особенности (уровни ТГ, ЛПВП), был более точным показателем нарушения процесса костного ремоделирования, чем величина окружности талии.

Корреляционный анализ показал наличие обратных корреляционных связей между уровнями ОК и величиной ИВО в общей группе мужчин ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ) и в группе женщин ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ). Эта связь может отражать участие ОК в регуляции липидного обмена и распределения жировой ткани в организме.

Исследование взаимосвязей между уровнем ОК и степенью периферической инсулинорезистентности, которая определялась с помощью модели НОМА-IR в группах мужчин и женщин с СД 2 типа (табл. 3) показало, что особенно высокие показатели НОМА-IR определялись в группах пациентов с минимальными уровнями ОК ( $< 2$  нг / мл) и высокими ИВО, а наиболее низкие значения НОМА-IR зафиксированы у больных с высоким уровнем ОК и низким ИВО. Общий характер изменений средних значений НОМА-IR с увеличением уровня ОК в сыворотке крови больных мужчин и женщин имел тенденцию, аналогичную изменениям ИВО, то есть наблюдалось достоверное уменьшение величины НОМА-IR, параллельное снижению ИВО. Это подтверждается наличием обратной корреляции значений НОМА-IR с уровнем ОК ( $r = -0,58$  у мужчин и  $r = -0,63$  у женщин,  $P < 0,05$ ) и прямой корреляции с показателем ИВО ( $r = 0,45$  у мужчин и  $r = 0,67$  у женщин,  $P < 0,05$ ).

Таким образом, учитывая данные о том, что ОК прямо или косвенно влияет на метаболизм и депонирование липидов, а также на секрецию инсулина, можно заключить, что изменения уровня ОК у больных СД 2 типа могут выступать одним из факторов фенотипических изменений, ассоциированных с возрастными инволюционными процессами. ИВО, учитывающий как метаболический, так и морфологический аспекты совокупности фенотипических признаков, может быть полезным унифицированным инструментом для количественной оценки степени метаболических рисков, в том числе и связанных с нарушением уровня ОК, что подтверждают результаты нашего исследования.

**Обсуждение результатов.** Определение концентрации остеокальцина в сыворотке крови обследованных мужчин и женщин показало, что у больных СД 2 типа содержание ОК в сыворотке крови значительно ниже по сравнению с лицами контрольной группы без диабета, что согласуется с данными литературы и отражает пониженную активность остеогенеза в условиях нарушения гликемического контроля у больных СД 2 типа [25, 21, 6]. Возможно, обнаруженная нами относительно высокая концентрация ОК у женщин в состоянии постменопаузы в сравнении с мужчинами такого же возраста, объясняется возрастным увеличением у постменопаузальных женщин количества жировой ткани, что, по данным литературы, может быть связано с повышением МПКТ и уменьшением риска остеопороза и тяжелых переломов, из-за уменьшения резорбции костной ткани [39].

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о том, что изменения МПКТ при метаболическом синдроме и СД 2 типа не следуют за изменениями уровня ОК, но могут ассоциироваться с наличием признаков метаболического синдрома. Так, по данным Terzi, уровень ОК в сыворотке крови женщин при постменопаузальном метаболическом синдроме был независимо связан с интолерантностью к глюкозе и выраженностью абдоминального ожирения, тогда как другие компоненты метаболического синдрома и СД 2 типа (дислипидемия, общее ожирение) не имели положительного или отрицательного влияния на МПКТ [46]. В отличие от этого, исследователями была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем гликемии, гликированного гемоглобина и МПКТ поясничного отдела, что свидетельствует о том, что плохой гликемический контроль может оказать негативное влияние на МПКТ в этой группе пациентов [46]. В работе Bilić-Ćurčić значения МПКТ в области бедра в постменопаузальных женщин с СД 2 типа проявляли обратную корреляцию с уровнем маркеров костного ремоделирования (ОК и СТХ) и положительную корреляцию с окружностью талии и уровнем

инсулина [4]. Это говорит о том, что абдоминальное ожирение и гиперинсулинемия как компоненты метаболического синдрома могут способствовать увеличению МПКТ бедренной кости у женщин, больных СД 2 типа [4, 42, 51].

Выявленное нами снижение МПКТ феморальной зоны у пациентов старше 60 лет является следствием преимущественно инволютивных процессов на фоне сдвигов в содержании остеокальцина и может быть обусловлено возрастным повышением концентрации кортизола. У пожилых людей отмечено увеличение костной экспрессии 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 – фермента, который осуществляет интракринную активацию ГК в остеобластах (конверсию кортизона в кортизол). Избыток ГК ведет к снижению прочности кости путем прямого воздействия на остеобласты, за счет индукции их апоптоза независимо от изменений костной массы, а также опосредованно, путем подавления транскрипции эндотелиального фактора роста сосудов, уменьшения костного ангиогенеза и васкулярного объема [34, 52] и частично – через стимуляцию выделения адипоцитами лептина, который подавляет образование ОК в остеоцитах [7].

В целом ряде перекрестных и проспективных клинических исследований у людей с метаболическим синдромом и СД 2 типа показана обратная корреляция между концентрацией остеокальцина в сыворотке и уровнем гликемии натощак, степенью инсулинорезистентности (HOMA-IR) и массой жировых отложений [12]. В исследовании MIDUS II с участием 717 пациентов среднего возраста с предиабетом и СД 2 типа показано, что пониженная чувствительность к инсулину ассоциировалась с ухудшением показателей костной прочности и склонностью к переломам. Каждое удвоение HOMA-IR сопровождалось уменьшением композитных индексов устойчивости бедренной кости к нагрузкам на 0,34-0,40 SD ( $p < 0,001$ ), без изменения минеральной плотности кости. Регрессионный анализ данных (после коррекции по индексу массы тела, возрасту, полу и менопаузальному статусу у женщин) показал, что в основе этой взаимосвязи лежала инсулинорезистентность, в частности гиперинсулинемия, поскольку независимым предиктором снижения прочности кости был уровень инсулинемии натощак, а не гипергликемия. Эти исследования показывают, что резистентность к инсулину и /или гиперинсулинемия на этапе предиабета могут нарушать обычный анаболический ответ кости на нагрузку, в результате чего прочность кости снижается.

Следует отметить, что уменьшение концентрации ОК приводит к снижению качества костной ткани вследствие ухудшения свойств белкового матрикса, что способствует развитию остеоартропатий, уменьшению мобильности и снижению качества жизни пациентов [43].

Согласно данным литературы, уменьшение висцерального ожирения при росте концентрации ОК может происходить за счет повышения чувствительности периферических тканей к инсулину. Инсулин влияет на циркулирующие уровни ОК через инсулиновые рецепторы на остеобластах, оказывая анаболический эффект на формирование кости и остеобластогенез. Анаболическое действие гиперинсулинемии на кость может объяснять увеличение плотности костной ткани у больных СД 2 типа [44]. Показано, что уровень остеокальцина в сыворотке крови постменопаузальных женщин был независимо связан с интолерантностью к глюкозе и абдоминальным ожирением – характерными компонентами метаболического синдрома и СД 2 типа [31].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что ОК может выступать одним из регуляторов чувствительности периферических тканей к инсулину, поскольку уменьшение активности формирования костной ткани ассоциируется с нарастанием степени инсулинорезистентности и нарушением функции абдоминальной жировой ткани.

**Выводы.** Снижение содержания остеокальцина в крови больных СД 2 типа происходило параллельно с усилением инсулинорезистентности и дисфункции висцеральной жировой ткани. При этом индекс висцерального ожирения (ИВО), включающий гуморальные и антропометрические показатели, был более точным параметром, отражающим конституционно-метаболические фенотипические изменения, по сравнению с показателем окружности талии. Изменения МПКТ у больных сахарным диабетом 2 типа являются результатом преимущественно инволютивных процессов, ощутимых в возрасте 60 лет и старше и происходят на фоне несущественных изменений содержания ОК в возрастном аспекте.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., Galluzzo, A., & AlkaMeSy Study Group (2010). Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*, 33(4), 920–922. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>
2. American Diabetes Association Releases 2018 Standards of Medical Care in Diabetes, with Notable New Recommendations for People with Cardiovascular Disease and Diabetes. Arlington, Virginia, December 8, 2017. Retrieved from <https://diabetes.org>
3. Arrieta, F., Iglesias, A. F. P., Piñera, M., Quiñones A. A. J., et al. (2017) Serum Concentrations of Osteocalcin (OC) and Beta-Cross Laps (Beta-CTX) and Insulin Resistance in Morbid Obese Women with and without DM2. *Glob J Obes Diabetes Metab Syndr*. 4(3), 072–076.
4. Bilić-Ćurčić, I., Makarović, S., Mihaljević, I., Franceschi, M., & Jukić, T. (2017). Bone Mineral Density in Relation to Metabolic Syndrome Components in Postmenopausal Women with Diabetes Mellitus Type 2. *Acta clinica Croatica*, 56(1), 58–63. <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.01.09>
5. Brennan-Speranza, T. C., & Conigrave, A. D. (2015). Osteocalcin: an osteoblast-derived polypeptide hormone that modulates whole body energy metabolism. *Calcified tissue international*, 96(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9931-y>
6. Chen, L., Li, Q., Yang, Z., Ye, Z., Huang, Y., He, M., Wen, J., Wang, X., Lu, B., Hu, J., Liu, C., Ling, C., Qu, S., & Hu, R. (2013). Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 30(3), 309–317. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03769.x>
7. Chen, S. M., Peng, Y. J., Wang, C. C., Su, S. L., Salter, D. M., & Lee, H. S. (2018). Dexamethasone Down-regulates Osteocalcin in Bone Cells through Leptin Pathway. *International journal of medical sciences*, 15(5), 507–516. <https://doi.org/10.7150/ijms.21881>
8. Chodankar, R., Wu, D. Y., Schiller, B. J., Yamamoto, K. R., & Stallcup, M. R. (2014). Hic-5 is a transcription coregulator that acts before and/or after glucocorticoid receptor genome occupancy in a gene-selective manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(11), 4007–4012. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400522111>
9. Clemens, T. L., & Karsenty, G. (2011). The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 26(4), 677–680. <https://doi.org/10.1002/jbmr.321>
10. Eliseev, R., White, N. (2016). Cross-talk between oxidative metabolism and osteogenic signaling. *ASBMR Annual Meeting September 2016, Atlanta, Georgia, USA*. PS Number SA0072
11. Fernandes, T., Gonçalves, L., & Brito, J. (2017). Relationships between Bone Turnover and Energy Metabolism. *Journal of diabetes research*, 2017, 9021314. <https://doi.org/10.1155/2017/9021314>
12. Fernández-Real, J. M., & Ricart, W. (2011). Osteocalcin: a new link between bone and energy metabolism. Some evolutionary clues. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14(4), 360–366. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328346df4e>
13. Ferron, M., & Lacombe, J. (2014). Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Archives of biochemistry and biophysics*, 561, 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.022>
14. Ferron, M., Wei, J., Yoshizawa, T., Del Fattore, A., DePinho, R. A., Teti, A., Ducy, P., & Karsenty, G. (2010). Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*, 142(2), 296–308. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.003>
15. Hinton P. S. (2016). Role of reduced insulin-stimulated bone blood flow in the pathogenesis of metabolic insulin resistance and diabetic bone fragility. *Medical hypotheses*, 93, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.05.008>
16. Husain, A., & Jeffries, M. A. (2017). Epigenetics and Bone Remodeling. *Current osteoporosis reports*, 15(5), 450–458. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0391-y>
17. Hwang, Y. C., Jeong, I. K., Ahn, K. J., & Chung, H. Y. (2012). Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level. *Osteoporosis International*, 23(4), 1337–1342.
18. Johnson, R. W., Sims, N. A. (2014). Embedded in bone, but looking beyond: osteocalcin, epigenetics and ectopic bone formation. *IBMS BoneKEy*. 2014, 11, Article N 613. Report from the ASBMR 2014 Annual Meeting, Houston, TX, USA, 12–15 September 2014.
19. Kanazawa I. (2017). Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. *Endocrine journal*, 64(11), 1043–1053. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0323>
20. Kulkarni, S. V., Meenatchi, S., Reeta, R., Ramesh, R., Srinivasan, A. R., & Lenin, C. (2017). Association of Glycemic Status with Bone Turnover Markers in Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of applied & basic medical research*, 7(4), 247–251. [https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR\\_35\\_17](https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_35_17)
21. Kunutsor, S. K., Apekey, T. A., & Laukkanen, J. A. (2015). Association of serum total osteocalcin with type 2 diabetes and intermediate metabolic phenotypes: systematic review and meta-analysis of observational evidence. *European journal of epidemiology*, 30(8), 599–614. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0058-x>



22. Leclerc, N., Noh, T., Khokhar, A., Smith, E., & Frenkel, B. (2005). Glucocorticoids inhibit osteocalcin transcription in osteoblasts by suppressing Egr2/Krox20-binding enhancer. *Arthritis and rheumatism*, 52(3), 929–939. <https://doi.org/10.1002/art.20872>
23. Lee, B. H., & Stallcup, M. R. (2017). Glucocorticoid receptor binding to chromatin is selectively controlled by the coregulator Hic-5 and chromatin remodeling enzymes. *The Journal of biological chemistry*, 292(22), 9320–9334. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.782607>
24. Lee, N. K., Sowa, H., Hinoi, E., Ferron, M., Ahn, J. D., Confavreux, C., Dacquin, R., Mee, P. J., McKee, M. D., Jung, D. Y., Zhang, Z., Kim, J. K., Mauvais-Jarvis, F., Ducy, P., & Karsenty, G. (2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 130(3), 456–469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.047>
25. Liu, C., Wo, J., Zhao, Q., Wang, Y., Wang, B., & Zhao, W. (2015). Association between Serum Total Osteocalcin Level and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 47(11), 813–819. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564134>
26. Ma, X. Y., Chen, F. Q., Hong, H., Lv, X. J., Dong, M., & Wang, Q. Y. (2015). The Relationship between Serum Osteocalcin Concentration and Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus – The Role of Osteocalcin in Energy Metabolism. *Annals of nutrition & metabolism*, 66(2-3), 110–116. <https://doi.org/10.1159/000370198>
27. Meijnsing S. H. (2015). Mechanisms of Glucocorticoid-Regulated Gene Transcription. *Advances in experimental medicine and biology*, 872, 59–81. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_3)
28. Mizokami, A., Yasutake, Y., Higashi, S., Kawakubo-Yasukochi, T., Chishaki, S., Takahashi, I., Takeuchi, H., & Hirata, M. (2014). Oral administration of osteocalcin improves glucose utilization by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion. *Bone*, 69, 68–79. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.09.006>
29. Moseley K. F. (2012). Type 2 diabetes and bone fractures. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 19(2), 128–135. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328350a6e1>
30. Motyl, K. J., McCabe, L. R., & Schwartz, A. V. (2010). Bone and glucose metabolism: a two-way street. *Archives of biochemistry and biophysics*, 503(1), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.07.030>
31. Movahed, A., Larijani, B., Nabipour, I., Kalantarhormozi, M., Asadipooya, K., Vahdat, K., Akbarzadeh, S., Farrokhnia, M., Assadi, M., Amirinejad, R., Bargahi, A., & Sanjdideh, Z. (2012). 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. *Journal of bone and mineral metabolism*, 30(6), 683–691. <https://doi.org/10.1007/s00774-012-0367-z>
32. Napoli, N., Chandran, M., Pierroz, D. D., Abrahamsen, B., Schwartz, A. V., Ferrari, S. L., & IOF Bone and Diabetes Working Group (2017). Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(4), 208–219. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
33. Neve, A., Corrado, A., & Cantatore, F. P. (2013). Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *Journal of cellular physiology*, 228(6), 1149–1153. <https://doi.org/10.1002/jcp.24278>
34. O'Brien, C. A., Jia, D., Plotkin, L. I., Bellido, T., Powers, C. C., Stewart, S. A., Manolagas, S. C., & Weinstein, R. S. (2004). Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*, 145(4), 1835–1841. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0990>
35. Oldknow, K. J., MacRae, V. E., & Farquharson, C. (2015). Endocrine role of bone: recent and emerging perspectives beyond osteocalcin. *The Journal of endocrinology*, 225(1), R1–R19. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0584>
36. Otte, C., Hart, S., Neylan, T. C., Marmar, C. R., Yaffe, K., & Mohr, D. C. (2005). A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.06.002>
37. Patterson-Buckendahl P. (2011). Osteocalcin is a stress-responsive neuropeptide. *Endocrine regulations*, 45(2), 99–110. [https://doi.org/10.4149/endo\\_2011\\_02\\_99](https://doi.org/10.4149/endo_2011_02_99)
38. Petta, S., Amato, M., Cabibi, D., Cammà, C., Di Marco, V., Giordano, C., Galluzzo, A., & Craxi, A. (2010). Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 52(5), 1543–1552. <https://doi.org/10.1002/hep.23859>
39. Pluijm, S. M., Visser, M., Smit, J. H., Popp-Snijders, C., Roos, J. C., & Lips, P. (2001). Determinants of bone mineral density in older men and women: body composition as mediator. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 16(11), 2142–2151. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.11.2142>
40. Purnamasari, D., Puspitasari, M. D., Setiyohadi, B., Nugroho, P., & Isbagio, H. (2017). Low bone turnover in premenopausal women with type 2 diabetes mellitus as an early process of diabetes-associated bone alterations: a cross-sectional study. *BMC endocrine disorders*, 17(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0224-0>
41. Reagan, M., Fairfield, H., Falank, C., Rosen, C. (2016). Bone Marrow Adiposity is Induced by the Osteocyte Derived Factor Sclerostin. *ASBMR Annual Meeting 2016, Atlanta, Georgia, USA. OP N 1045*.

42. Rui, X., Xu, B., Su, J., Pan, C., Zhan, C., Su, B., Li, H., Wang, J., Sheng, H., & Qu, S. (2014). Differential pattern for regulating insulin secretion, insulin resistance, and lipid metabolism by osteocalcin in male and female T2DM patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 711–719. <https://doi.org/10.12659/MSM.890130>
43. Starup-Linde, J., Lykkeboe, S., Gregersen, S., Hauge, E. M., Langdahl, B. L., Handberg, A., & Vestergaard, P. (2016). Differences in biochemical bone markers by diabetes type and the impact of glucose. *Bone*, 83, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.11.004>
44. Starup-Linde, J., & Vestergaard, P. (2016). Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus - A systematic review. *Bone*, 82, 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.019>
45. Sullivan, T. R., Duque, G., Keech, A. C., & Herrmann, M. (2013). An old friend in a new light: the role of osteocalcin in energy metabolism. *Cardiovascular therapeutics*, 31(2), 65–75. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00300.x>
46. Terzi, R., Dindar, S., Terzi, H., & Demirtaş, Ö. (2015). Relationships among the metabolic syndrome, bone mineral density, bone turnover markers, and hyperglycemia. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(2), 78–83. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0074>
47. Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2009). Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcified tissue international*, 84(1), 45–55. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9195-5>
48. Villafán-Bernal, J. R., Sánchez-Enríquez, S., & Muñoz-Valle, J. F. (2011). Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (Review). *International journal of molecular medicine*, 28(3), 283–293. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.706>
49. Wallace, T. M., & Matthews, D. R. (2002). The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 19(7), 527–534. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00745.x>
50. Wei, J., Ferron, M., Clarke, C. J., Hannun, Y. A., Jiang, H., Blaner, W. S., & Karsenty, G. (2014). Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *The Journal of clinical investigation*, 124(4), 1–13. <https://doi.org/10.1172/JCI72323>
51. Wei, J., & Karsenty, G. (2015). An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 16(2), 93–98. <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9307-7>
52. Weinstein, R. S., Wan, C., Liu, Q., Wang, Y., Almeida, M., O'Brien, C. A., Thostenson, J., Roberson, P. K., Boskey, A. L., Clemens, T. L., & Manolagas, S. C. (2010). Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging cell*, 9(2), 147–161. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00545.x>
53. Yadav, V. K., Oury, F., Suda, N., Liu, Z. W., Gao, X. B., Confavreux, C., Klemenhagen, K. C., Tanaka, K. F., Gingrich, J. A., Guo, X. E., Tecott, L. H., Mann, J. J., Hen, R., Horvath, T. L., & Karsenty, G. (2009). A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*, 138(5), 976–989. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.051>
54. Yan, W., & Li, X. (2013). Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. *Frontiers of medicine*, 7(1), 81–90. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0243-9>
55. Yoshizawa T. (2011). [Bone remodeling and glucose/lipid metabolism] [Article in Japanese]. *Clinical calcium*, 21(5), 709–714.
56. Zanatta, L. C., Boguszewski, C. L., Borba, V. Z., & Kulak, C. A. (2014). Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(5), 444–451. <https://doi.org/10.1590/0004-27300000003333>
57. Zhou, H., Cooper, M. S., & Seibel, M. J. (2013). Endogenous Glucocorticoids and Bone. *Bone research*, 1(2), 107–119. <https://doi.org/10.4248/BR201302001>