

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

*А.В.Ковальчук<sup>1</sup>, В.В.Корпачев<sup>1</sup>, О.В.Корпачева-Зінич<sup>1</sup>,  
Н.М.Кушнарьова<sup>1</sup>, В.М.Ковальчук<sup>2</sup>*

## МЕТАБОЛІЧНІ МАРКЕРИ ОСТЕОСИНТЕЗУ НА ТЛІ ПРОГРЕСУЮЧОГО ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

<sup>1</sup> Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика

**Вступ.** Відомо, що вміст остеокальцину достовірно різний серед осіб з нормальною толерантністю до глюкози, латентним діабетом і клінічним цукровим діабетом.

**Мета.** Вивчити вплив прогресування цукрового діабету 2 типу на метаболічні параметри остеосинтезу в поєднанні з інволютивними змінами у пацієнтів.

**Матеріал та методи.** Обстежено 73-х пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу. Серед них 33 особи застосовували інсулінотерапію, решта – пероральні цукрознижуючі препарати. З них 41 жінка в стані постменопаузи, 32 чоловіки старше 50-ти років. Визначали в крові показники остеокальцину, інсуліну, С-пептиду, глікозильованого гемоглобіну, розраховували індекс інсулінорезистентності HOMA-IR.

**Результати.** Встановлено, що у жінок, які застосовували інсулінотерапію, рівень остеокальцину вище порівняно з чоловіками ( $4,47 \pm 0,46$  проти  $2,91 \pm 0,39$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), а також з хворими, які приймали пероральну цукрознижуючу терапію ( $3,26 \pm 0,31$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). У чоловіків спостерігається зниження вмісту остеокальцину в крові поряд із підвищенням ступеню інсулінорезистентності.

**Висновки.** Припускається, що на тлі прогресуючого перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих похилого віку на етапі відносного інсулінодефіциту терапія екзогенним інсуліном сприяє підвищенню концентрації остеокальцину в крові, та може проявляти протективний ефект щодо посилення остеосинтезу.

**Ключові слова:** хворі, цукровий діабет, вік, перебіг, метаболічні маркери, остеосинтез.

**Вступ.** Відомо, що цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) та остеопороз широко розповсюджені серед людей похилого віку та часто приводять до ускладнень, які стають причиною інвалідності. Багатоцентрові клінічні дослідження показують, що ризик переломів стегна у хворих на ЦД 2 типу зростає в 1,4 – 1,7 разів, порівняно з особами в яких відсутнє порушення вуглеводного обміну, при цьому мінеральна щільність кісток у цих пацієнтів підвищена [1]. Сучасні малочисельні дослідження вказують на існуючий зв'язок поміж концентрацією остеокальцину (ОК) в крові та метаболічними маркерами у жінок, що знаходяться в постменопаузі [2]. Встановлено, що вміст ОК у достовірно різний серед осіб з нормальною толерантністю до глюкози, латентним діабетом і клінічним цукровим діабетом. Тобто, рівень ОК обернено корелює з розвитком цукрового діабету 2 типу незалежно від віку, статі, індексу маси тіла і глюкози натще [3, 4, 5]. Але не встановлено чи впливає прогресування цукрового діабету на метаболічні параметри остеосинтезу, особливо в поєднанні з інволютивними змінами у пацієнтів.

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

---

Адже відомо, що похилий вік пацієнтів та відповідні інволютивні зміни статевих залоз також є однією з причин, що передують розвитку остеопорозу.

**Мета.** Вивчення консеквентного перебігу цукрового діабету 2 типу на метаболічні маркери остеосинтезу.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 73-х пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу. Серед них 33 особи застосовували інсулінотерапію, решта – пероральні цукрознижуючі препарати. З них 41 жінка в стані постменопаузи, середній вік  $62,14 \pm 1,29$  років та 32 чоловіка старше 50-ти років (в середньому  $59,94 \pm 1,26$  років). Контрольну групу склали особи такого ж віку, які не хворіють на ЦД 2 типу (в середньому  $62,8 \pm 3,4$  роки), них 8 чоловіків та 11 жінок. Відповідно до Міжнародного Кодексу медичної етики клінічні дослідження проводились за згодою пацієнтів після відповідного роз'яснення.

Пацієнти були розділені на групи за статтю та видом цукрознижуючої терапії. В кожній з груп визначали вміст в сироватці крові інсуліну (норма 3–25 мОд/л), С-пептиду (норма 0,81–3,85 нг/мл), остеокальцин, який є маркером процесів остеосинтезу (норма 2,0–22,0 нг/мл). Рівень глікемії натще досліджували в плазмі крові (норма 3,5–5,5 ммоль/л). Показник глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), що свідчить про ступінь компенсації цукрового діабету визначали в зразках цільної крові (норма 4,8–5,9%) методом рідинної хроматографії. Визначали вміст ОК за допомогою дослідження, що базується на принципі хемолюмінисцентного імунологічного аналізу з використанням парамагнітних часток за допомогою імуноаналізатора “Immulite” (Siemens, Німеччина). Вміст інсуліну досліджувався за допомогою хемілюмінисцентного імуноаналізу з застосуванням аналізатору Centaur (Siemens, Німеччина), глюкози – глюкозооксидазним методом. Індекс інсулінорезистентності розраховували за допомогою алгоритму HOMA-IR (показник інсуліну натще (мОд/л) x показник глюкози натще (ммоль/л)/22,5 (норма <2,5)). Статистичне опрацювання матеріалу проведене за допомогою варіаційної статистики з використанням стандартних пакетів статистичних розрахунків Origin 7.0. Для порівняння середніх абсолютних величин в досліджуваних групах використовувався параметричний критерій Стюдента для незалежних та парних вибірок. Різниця вважалась достовірною за умови величини показника  $P < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Консеквентний перебіг цукрового діабету 2 типу полягає в прогресуючому зменшенні секреції інсуліну з періоду гіперінсулінемії до нормоінсулінемії, а згодом відносної гіпоінсулінемії. Завданням дослідження стала оцінка стану остеосинтезу на тлі відносного інсулінодефіциту, що заміщується екзогенним введенням препаратів інсуліну та порівнянням з групою пацієнтів, що продовжують приймати пероральну цукрознижуючу терапію. Слід зауважити, що дослідження проведені у пацієнтів, які знаходились в стані декомпенсації вуглеводного обміну, оскільки у чоловіків і жінок незалежно від виду цукрознижуючої терапії показники HbA1c знаходились на рівні, вищому від 8 % і суттєво не відрізнялись між групами. У чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, на тлі інсулінотерапії не знайдено різниці щодо вмісту ОК в сироватці крові по відношенню до осіб, які приймають пероральні цукрознижуючі препарати (табл. 1). Проте в обох групах рівень ОК достовірно нижче, порівняно з контрольною (рис. 1).

Таблиця 1

Показники остеокальцину та вуглеводного обміну у чоловіків (n=32), хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від виду терапії

Показники	Інсулінотерапія	Пероральна цукрознижуюча терапія	p
Остеокальцин (нг/мл)	2,91±0,39	2,62±0,21	> 0,05
Інсулін (мОд/л)	—	11,46±1,46	
НОМА-IR	—	4,06±0,78	
C-пептид (нг/мл)	0,99±0,22	2,47±0,23	< 0,001
HbA1c (%)	9,38±0,57	8,1±0,43	< 0,1

Примітка: p – достовірність між показниками в групах інсулінотерапії та терапії пероральними цукрознижуючими препаратами.

Серед жінок, які застосовують інсулінотерапію, рівень ОК достовірно вище, порівняно з пацієнтками, які приймають пероральні цукрознижуючі препарати (табл. 2). Також у обох груп жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, рівень ОК сироватки крові достовірно нижче ніж у осіб контрольної групи такого ж віку без патології вуглеводного обміну (рис. 1). Вміст ОК у чоловіків на тлі інсулінотерапії нижчий порівняно з жінками та має тенденцію до зменшення у пацієнтів, які застосовують пероральну цукрознижуючу терапію (рис. 1). Разом з тим, вищий ступінь інсулінорезистентності на тлі прийому пероральної цукрознижуючої терапії (НОМА-IR 4,06±0,78 проти 2,38±0,25, p < 0,05) є однією з причин нижчого рівня ОК крові та відображення зниженої активності остеосинтезу.

Таблиця 2

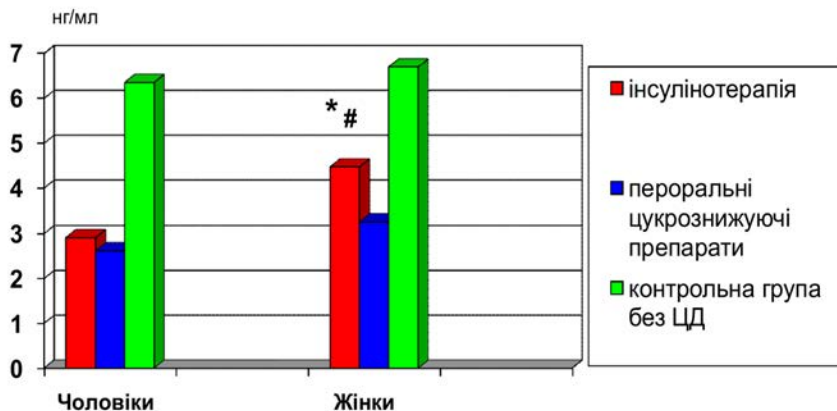
Показники остеокальцину та вуглеводного обміну у жінок (n=41), хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від виду терапії

Показники	Інсулінотерапія	Пероральна цукрознижуюча терапія	p
Остеокальцин (нг/мл)	4,47±0,46	3,26±0,31	< 0,05
Інсулін (мОд/л)	—	12,34±1,73	
НОМА-IR	—	2,38±0,25	
C-пептид (нг/мл)	1,14±0,25	2,38±0,25	< 0,01
HbA1c (%)	9,24±0,44	8,57±0,55	> 0,1

Примітка: p – достовірність між показниками в групах інсулінотерапії та терапії пероральними цукрознижуючими препаратами.

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

На нашу думку, замісна терапія інсуліном має протективну дію по відношенню до остеосинтезу на етапі відносного інсулінодефіциту. Проте період інсулінорезистентності, як початковий етап перебігу цукрового діабету 2 типу, є одним із чинників, що спричиняє розвиток остеопенії з наступним погіршенням кісткового метаболізму. Звертає на себе увагу, що у жінок з достовірно нижчим рівнем С-пептиду, які застосовують інсулінотерапію, рівень ОК достовірно вище, порівняно з пацієнтками на тлі прийому пероральної цукрознижуючої терапії і вищого рівня С-пептиду. У чоловіків, не дивлячись на достовірно різний рівень С-пептиду між групами пацієнтів на інсулінотерапії і пероральній цукрознижуючій терапії показники ОК суттєво не відрізнялись між групами.



**Рис. 1. Вміст остеокальцину в крові хворих на ЦД 2 типу похилого віку в залежності від статі та виду цукрознижуючої терапії**

*Примітка: заміщення відносного інсулінодефіциту екзогенною інсулінотерапією у жінок, хворих на ЦД 2 типу, сприяє посиленню процесів остеосинтезу, як порівняно з прийомом пероральних цукрознижуючих препаратів (\*), так і порівняно з чоловіками (#).*

Таким чином, зв'язок між рівнем ОК та вуглеводним обміном на сьогодні не визначений. Враховуючи попередні дослідження на тваринах, припускають, що ОК відіграє одну з провідних ролей в координації регуляції метаболізму глюкози. Поряд з тим, інсулінові рецептори на остеобластах можуть регулювати кістковий метаболізм і циркуляцію ОК в крові [6]. При цьому, ламкість кісток при цукровому діабеті 2 типу залежить від погіршення «якості» кісток в більшій мірі, ніж від зменшення кісткової маси, оскільки мінеральна щільність кісток при цукровому діабеті 2 типу навіть вища, порівняно з цукровим діабетом 1 типу, але рівень ОК в стані постменопаузи нижче у хворих на ЦД 2 типу порівняно з 1 типом [7].

Отже, стан інсулінорезистентності приводить до зниження рівня ОК з наступним послабленням остеосинтезу та формуванням кісткової тканини погіршеної «якості» на початкових стадіях розвитку цукрового діабету 2 типу. Проте при подальшому перебігу цукрового діабету і розвитку стану

відносного інсулінодефіциту призначення екзогенного інсуліну носить протективний характер, сприяючи підвищенню рівня ОК в сироватці крові за рахунок його анаболічної дії.

**Висновки.** Встановлено, що на тлі прогресуючого перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих похилого віку на етапі відносного інсулінодефіциту терапія екзогенним інсуліном сприяє підвищенню концентрації ОК в крові, та може проявляти протективний ефект щодо запобігання поглиблення остеопенії. Наступні дослідження полягатимуть у визначенні процесів ослаблення формування кісткової тканини, що може бути або внаслідок неадекватного формування матриксу, або недостатньої його кальцифікації.

#### **Література**

1. Yamaguchi T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus [Review] / T. Yamaguchi, T. Sugimoto // *Endocr. J.* – 2011. – Vol. 58. – N 8. – P. 613-624.
2. Saleem U. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome / U. Saleem, TH. Mosley, IJ. Kullo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – N 7. – P. 1474-1478.
3. Hwang YC. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level / IK. Jeong, KI. Ahn, HY. Chung // *Osteoporos. Int.* – 2011. – Jun 9. [Epub ahead of print].
4. Villafán-Bernal J.R. Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (Review) / J.R. Villafán-Bernal, S. Sánchez-Enríquez, J.F. Muñoz-Valle // *Int. J. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 28. – N 3. – P. 283-293.
5. Iglesias P. Serum concentrations of osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide and beta-CrossLaps in obese subjects with varying degrees of glucose tolerance / P. Iglesias, F. Arrieta, M. Piñera, [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2011. – Vol. 75. – N 2. – P. 184-188.
6. Sullivan T.R. An Old Friend in a New Light: The Role of Osteocalcin in Energy Metabolism / T.R. Sullivan, G. Duque, A.C. Keech, M. Herrmann // *Cardiovasc. Ther.* – 2011. – Oct 5. [Epub ahead of print].
7. Christensen J.O, Svendsen O.L. Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus / J.O. Christensen, O.L. Svendsen // *Osteoporosis Int.* – 1999. – Vol. 10. – N 4. – P. 307-311.

***А.В.Ковальчук, В.В.Корпачев, О.В.Корпачева-Зиных,  
Н.Н.Кушнарева, В.Н.Ковальчук***

### **Метаболические маркеры остеосинтеза на фоне прогрессирующего течения сахарного диабета 2 типа у пожилых пациентов**

**ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ  
им. В.П.Комисаренка НАМН Украины»,**

**Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л.Шупика**

**Введение.** Известно, что содержание остеокальцина достоверно разное среди лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, латентным сахарным диабетом и клиническим сахарным диабетом.

**Цель.** Изучить воздействие прогрессирования сахарного диабета 2 типа на метаболические параметры остеосинтеза в сочетании с инволютивными изменениями.

**Материал и методы.** Обследовано 73 пациента, больных сахарным диабетом 2 типа. Среди них 33 человека применяли инсулинотерапию, остальные – пероральные сахароснижающие препараты. Из них 41 женщина находилась в состоянии постменопаузы, 32 мужчин – старше 50-ти лет. Определяли в крови показатели остеокальцина, инсулина, С-пептида, гликозилированного гемоглобина, рассчитывали показатель инсулинорезистентности (НОМА-IR).

**Результаты.** Установлено, что у женщин, применявших инсулинотерапию, уровень остеокальцина выше, в сравнении с мужчинами ( $4,47 \pm 0,46$  против  $2,91 \pm 0,39$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), а также с пациентами, которые принимали пероральную сахароснижающую терапию ( $3,26 \pm 0,31$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). У мужчин наблюдается снижение содержания остеокальцина в крови наряду с повышением степени инсулинорезистентности.

**Выводы.** Допускается, что на фоне прогрессирования сахарного диабета 2 типа на этапе относительного инсулинодефицита у пожилых пациентов терапия экзогенным инсулином содействует повышению концентрации остеокальцина в крови и может оказывать протективный эффект в усилении остеосинтеза.

**Ключевые слова:** большие, сахарный диабет, возраст, течение, метаболические маркеры, остеосинтез.

*A. Koval'chuk, V. Korpachev, O. Korpacheva- Zinych,  
N. Kushnarieva, V. Koval'chuk*

### **Metabolic markers of osteosynthesis in progressive course of diabetes mellitus type 2 in elderly patients**

**State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,**

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education**

**Introduction.** Osteocalcin level is known to be significantly different among individuals with normal glucose tolerance, latent diabetes and clinical diabetes mellitus.

**Aim.** To examine the impact of the progression of diabetes mellitus type 2 on metabolic parameters of osteosynthesis in combination with involutional changes in patients.

**Materials and Methods.** The study involved 73 patients with diabetes mellitus type 2. Among them, 33 people used insulin, the rest - oral hypoglycemic drugs (41 women - in a state of menopause, 32 men - older than 50 years). We determined the blood levels of osteocalcin, insulin, C-peptide, glycated hemoglobin. Insulin resistance index HOMA-IR was calculated.

**Results.** It was found that osteocalcin level in women who used insulin is higher than in men ( $4,47 \pm 0,46$  vs  $2,91 \pm 0,39$  ng/ml,  $p < 0,05$ ), as well as in patients who received oral hypoglycemic therapy ( $3,26 \pm 0,31$  ng/ml,  $p < 0,05$ ). In men, a decrease of osteocalcin blood level was observed along with an increase of the degree of insulin resistance.

**Conclusion.** It is assumed that against the background of the progressive course of type 2 diabetes in elderly patients in phase of relative insulin deficiency the exogenous insulin therapy promotes the increase of osteocalcin blood level and can show a protective effect on strengthening osteosynthesis.

**Key words:** patients, diabetes mellitus, age, course, metabolic markers, osteosynthesis.

**Відомості про авторів:**

**Ковальчук Алла Володимирівна** - провідний науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

**Корпачев Вадим Валерійович** - професор, керівник відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69, тел.: (044) 431-02-18.

**Корпачева-Зінч Олесь Вадимівна** - старший науковий співробітник, керівник відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

**Кушнарєва Наталія Миколаївна** - науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

**Ковальчук Володимир Миколайович** - аспірант кафедри травматології та ортопедії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК: 616.153.915

© А.С.КРИЛОВА, 2015

*А.С.Крилова*

## ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТА-4,6 ТА ЦИТРАТНОГО КОМПЛЕКСУ У ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика

**Вступ.** Існуючі терапевтичні підходи не в повній мірі враховують вплив гіперурикемії на механізми розвитку остеоартрозу, що значно знижує ефективність лікування та сприяє взаємообтяженню даних захворювань.

**Мета.** Дослідити ефективність комбінації хондроїтин сульфата-4,6 та цитратного комплексу пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією.

**Матеріали та методи.** Проаналізувано 60 хворих на остеоартроз та гіперурикемію (57 жінок і 3 чоловіків, віком  $(59,71 \pm 0,86)$  роки). В 1 групу увійшли 30 пацієнтів, які приймали лише хондроїтин сульфат-4,6, у 2 групу - 30 пацієнтів з комбінованою терапією – хондроїтин сульфат-4,6 та калій-натрій-гідроцитратний комплекс. Оцінено динаміку ВАШ, індексів WOMAC, Лекена, сечової кислоти, IL-1 $\beta$ , IGF-1, NO, загальноно клінічних показників. Статистичний аналіз був проведений за допомогою SPSS Statistics.

**Результати.** У ході дослідження виявлено статистично достовірне зменшення болю за ВАШ, індексів WOMAC, Лекена через 6 місяців лікування в обох групах. Проте більш виражене ( $p < 0,05$ ) зниження показників ВАШ з  $58,67 \pm 0,91$  мм до  $27,97 \pm 1,63$  мм, індекса Лекена з  $10,60 \pm 0,48$  до  $5,47 \pm 0,33$  спостерігалось у пацієнтів другої групи, в порівнянні з першою – ВАШ ( $61,2 \pm 1,82$  мм до  $37,6 \pm 1,53$  мм) та індекс Лекена ( $10,40 \pm 0,39$  до  $6,80 \pm 0,29$ ). В обох групах не відмічено динаміки лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, креатиніну. Через 6 місяців лікування, в обох групах ми отримали статистично достовірне зниження IL-1, NO, а також статистично достовірне підвищення IGF-1. У пацієнтів другої групи після проведеного лікування було більш значне зниження IL-1 ( $p < 0,05$ ) з  $21,84 \pm 1,97$  пг/мл до  $15,37 \pm 1,00$  пг/мл, в порівнянні з першою ( $20,43 \pm 1,76$  пг/мл та  $12,35 \pm 0,67$  пг/мл, відповідно). Була виявлена тенденція підвищення рівня сечової кислоти в першій групі з  $457,47 \pm 22,61$  мкмоль/л до  $490,23 \pm 18,18$  мкмоль/л, а в другій групі її статистично достовірне зниження з  $469,79 \pm 20,71$  мкмоль/л до  $353,29 \pm 24,44$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

**Висновок.** Виявлено, що при поєднанні остеоартрозу та гіперурикемії комбінація структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів більш ефективна. В