

© САФАРОВА С. С.

УДК 618.11:616.7

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-53-57

Влияние инсулинрезистентности на минеральную плотность кости и динамику маркеров костного ремоделирования у женщин с синдромом поликистозных яичников в постменопаузе

С. С. Сафарова

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра внутренних болезней II, Баку Az1000, Азербайджанская Республика

Цель исследования. Изучить влияние инсулинрезистентности на минеральную плотность кости (МПК) и динамику маркеров костного ремоделирования у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в постменопаузальном периоде. Оценить информативность антимюллерова гормона (АМГ) для прогнозирования костных изменений при СПКЯ.

Материал и методы. В поперечное исследование были включены 85 женщин с СПКЯ в постменопаузе (54,2±2,7 года). Группу контроля составили 43 женщины (54,7±6,4 года). Всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование, включавшее измерение глюкозы натощак, инсулина, с расчетом индекса НОМА-IR, АМГ, ФСГ, ЛГ, паратирин (ПТГ), витамина D, свободного тестостерона, сывороточных маркеров костного ремоделирования (P1NP и b-CTx) и МПК поясничного отдела позвоночника с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты. Возраст наступления менопаузы у женщин с СПКЯ был выше, чем у контроля ($p < 0,01$); при СПКЯ отмечалась тенденция к повышению в уровня АМГ ($p < 0,005$); АМГ отрицательно коррелировал с уровнем ФСГ ($r = -0,389$, $p = 0,05$); выявлена прямая корреляция между ПТГ и тестостероном ($r = 0,201$, $p = 0,03$), а также связь ПТГ с маркерами P1NP и b-CTx ($r = -0,532$, $p = 0,001$ и $r = 0,413$, $p = 0,002$); зависимость между АМГ с b-CTx ($r = 0,507$, $p = 0,001$); между МПК поясничного отдела позвоночника с инсулином ($r = 0,267$, $p = 0,04$) и обратная корреляция МПК поясничного отдела позвоночника с АМГ ($r = -0,581$; $p = 0,03$).

Заключение. СПКЯ может рассматриваться как самостоятельный фактор риска развития остеопороза. Выявленные ассоциации предполагают, что гиперинсулинемия напрямую влияет на структуру кости независимо от ожирения, и может частично объяснять более высокую плотность кости, наблюдаемую при СПКЯ. У лиц с СПКЯ в постменопаузе выявлены относительно высокие значения АМГ, коррелирующие с маркером костной резорбции, что указывает на связь с процессами адаптивного костного ремоделирования. Однако, необходимы дальнейшие исследования для выяснения основных механизмов и анализа прогностических возможностей АМГ в оценке состояния костной ткани при СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, антимюллеров гормон, постменопауза, инсулинорезистентность, костное ремоделирование, минеральная плотность кости.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Сафарова СС. Влияние инсулинрезистентности на минеральную плотность кости и динамику маркеров костного ремоделирования у женщин с синдромом поликистозных яичников в постменопаузе. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):53-57. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-53-57

The influence of insulin resistance on bone mineral density and dynamics of bone remodelling in postmenopausal females with polycystic ovarian syndrome

S. S. Safarova

Azerbaijan Medical University, Department of Internal Medicine II, Baku Az1000, Azerbaijan Republic

The aim of the research. To study the effect of insulin resistance on bone mineral density (BMD) and the dynamics of bone remodelling markers in females with polycystic ovary syndrome (PCOS) in the postmenopausal period. To evaluate the informative value of Anti-Müllerian hormone (AMH) for predicting bone changes in PCOS.

Material and methods. The cross-sectional study included 85 postmenopausal women with PCOS (54.2±2.7 years). The control group consisted of 43 women (54.7±6.4 years). All patients underwent clinical and laboratory examination, which included measurement of fasting glucose, insulin, HOMA-IR index, AMH, FSH, LH, parathyroid hormone (PTH), vitamin D, free testosterone, serum markers of bone remodelling (P1NP and b-CTx) and lumbar spine BMD measured using dual energy X-ray absorptiometry.

Results. The age of menopause onset in PCOS patients was higher than in the controls ($p < 0.01$); the PCOS patients were marked with a trend towards AMH level increase ($p < 0.005$); AMH negatively correlated with FSH levels ($r = -0.389$, $p = 0.05$); a positive correlation was found between the levels of PTH and testosterone ($r = 0.201$, $p = 0.03$), as well as a correlation between PTH and P1NP and b-CTx markers ($r = -0.532$, $p = 0.001$ and $r = 0.413$, $p = 0.002$); the relationship between AMH and b-CTx ($r = 0.507$, $p = 0.001$); between lumbar spine BMD and insulin levels ($r = 0.267$, $p = 0.04$) and negative correlation between lumbar spine BMD and AMH ($r = -0.581$; $p = 0.03$).

Conclusion. PCOS may be considered as an independent risk factor for osteoporosis. The associations revealed suggest that hyperinsulinemia directly affects bone structure independently from obesity and may partly explain the higher bone density seen in PCOS. In postmenopausal patients with PCOS, relatively high AMH levels correlated with bone resorption marker, which attests to the association with processes of adaptive bone remodelling. However, further studies are needed to elucidate the underlying mechanisms and analyse the prognostic capabilities of AMH in assessing the state of bone tissue in PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome (PCOS), anti-Mullerian hormone (AMH), postmenopause, insulin resistance, bone remodeling, bone mineral density.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Safarova SS. The influence of insulin resistance on bone mineral density and dynamics of bone remodelling in postmenopausal females with polycystic ovarian syndrome. *Siberian Medical Review*. 2023;(2):53-57. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-53-57

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – сложное репродуктивное эндокринное заболевание, которое является основной причиной ановуляторного бесплодия [1]. Диагноз СПКЯ ставится на основании двух из трех критериев Роттердамского консенсуса: олигоаменорея, клиническая / биохимическая гиперандрогенемия и поликистоз яичников [2]. Рост интереса к данной проблеме обусловлен долгосрочными метаболическими последствиями СПКЯ, включающими высокую степень инсулинорезистентности (ИР) и сопряженные дислипидемию, окислительный стресс, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет [3]. Кроме того, связанные с СПКЯ повышенные значения циркулирующего инсулина, могут потенциально влиять на процессы костного ремоделирования [4]. В частности, текущие данные свидетельствуют о том, что женщины с СПКЯ более склонны к раннему развитию симптомов остеопороза и с возрастом могут подвергаться повышенному риску низкотравматических переломов, что может иметь серьезные последствия для здоровья и качества жизни [3]. Следует отметить, что СПКЯ не является первичной входной переменной в текущей конструкции FRAX (инструмент для оценки риска переломов), соответственно расчет вероятности перелома данным методом может быть неверным.

Современные сведения о патофизиологии изменений костной ткани при СПКЯ включают несколько механизмов, которые могут влиять на активность остеобластов, посредством прямой влияния инсулина и тестостерона или косвенно за счет снижения выработки глобулина, связывающего половые гормоны и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста, что приводит к активации дифференцировки остеокластов и резорбции кости [3, 4, 5]. Ряд исследований продемонстрировали, что члены суперсемейства трансформирующего фактора роста- β , которое включает костные морфогенетические белки, а также антимюллеров гормон (АМГ) участвуют в ремоделировании костной ткани и экспрессируются в яичниках, тем самым играют важную роль в регуляции фолликулогенеза, овогенеза и функций яичников [6, 7, 8]. Известно, что костные морфогенетические белки являются ключевыми агентами в остеобластической дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток, а АМГ ингибирует дифференцировку остеокластов, индуцированную активатором рецептора лиганда ядерного фактора- κ B [8]. Исходя из

этого, метаболические и гормональные перестройки, связанные с СПКЯ могут потенциально влиять на здоровье костей, накладываясь на возрастные изменения костной ткани [4, 7].

Основная цель проведенного исследования состояла в изучении влияния инсулинорезистентности на минеральную плотность кости (МПК) и динамику маркеров костного ремоделирования у женщин с СПКЯ в постменопаузальном периоде. А также, в оценке информативности АМГ для прогнозирования костных изменений при СПКЯ.

Материал и методы

В исследование были включены 128 женщин постменопаузального периода в возрасте от 45 до 65 лет, без ранее выявленных изменений костного метаболизма и переломов в анамнезе, из которых основную группу составили 85 женщин с СПКЯ в анамнезе, контрольную – 43 клинически здоровые женщины. За постменопаузальный был принят период, длящийся от менопаузы до полного выключения функции яичников [9]. Критерии исключения: лечение остеопороза; другие эндокринные, гепаторенальные расстройства в анамнезе; длительный прием глюкокортикоидов и использование гормональной контрацепции или метформина в течение 3 месяцев до включения в исследование.

Все пациентки были клинически и лабораторно-инструментально обследованы: собран анамнез, УЗИ органов малого таза, рассчитан индекс массы тела (ИМТ) [10]. Однократно определяли глюкозу в плазме глюкозоксидазным методом (анализатор Abbott Architect C8000). Концентрацию общего (tCa) и ионизированного (Ca^{2+}) кальция, неорганического фосфата (P^+) в сыворотке измеряли на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas 400. Содержание паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ) и витамина D (25(OH)D), антимюллерова гормона (АМГ), инсулина, свободного тестостерона (св.Т), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) определяли методом ELISA. Активность репаративного остеогенеза оценивали по следующим маркерам: N-концевой пропептид проколлагена I типа (PINP, нг/мл, ELISA), C-концевой телопептид (СТх, нг/мл, ELISA). Для количественной оценки резистентности к инсулину был применен метод количественной оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR), который рассчитывался как (глюкоза в крови натощак (ммоль/л) \times инсулин натощак (мМЕ/мл) / 22.5 (резистентность к инсулину \geq 2.5)

[5, 10]. Значения минеральной плотности костей (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), проксимальном отделе (ПОБ) и шейке бедренной кости (ШБ) измеряли по Т-критерию методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, Hologic Discovery – QDR 4500A, США).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методом непараметрической статистики с использованием программы BioStat Pro 6.2.2.0 (AnalystSoft Inc., Walnut, США) с описанием показателей с помощью медианы и квартилей 1 и 3 (Me [Q1; Q3]); оценку различий между группами по уровню какого-либо признака определяли по U-критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$ считалось статистически значимым). Характер зависимости между признаками определяли с использованием корреляционного анализа по Спирмену (r).

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторные характеристики пациенток представлены в таблице.

Основную группу составили 85 (66 %) пациенток с СПКЯ в постменопаузальном периоде. В группу сравнения были включены 43 (34 %) здоровые

женщины, без клинических признаков эндокринной патологии. Средний возраст пациенток с СПКЯ был сопоставим с возрастом контрольной группы. Возраст наступления менопаузы у женщин с СПКЯ был выше, чем в контрольной группе ($p = 0,007$), средняя длительность менопаузы в группе с СПКЯ составила 3,4 [1,6; 10,7] лет, в контрольной – 5,1 [2,0; 12,3] лет соответственно. Женщины с СПКЯ имели более высокий ИМТ, чем контрольная группа ($p = 0,009$). Средние значения ФСГ были ниже у пациенток с СПКЯ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,006$). Уровень ЛГ у пациенток с СПКЯ превышал значения контрольной группой ($p = 0,029$). Также при СПКЯ отмечалась тенденция к повышению в сыворотке уровня АМГ ($p = 0,004$). Выявлено, что концентрация ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ положительно коррелировали с уровнем АМГ в сыворотке ($r = 0,586$, $p = 0,004$ и $r = 0,402$, $p = 0,03$ соответственно); также, АМГ обратно коррелировал с уровнем ФСГ в сыворотке ($r = -0,389$, $p = 0,05$). У пациенток с СПКЯ уровень св. тестостерона в сыворотке был в пределах референсного диапазона выше, чем у контрольной группы ($p = 0,025$). В целом, пациентки с СПКЯ имели более высокие значения инсулина натощак и значения НОМА-IR, чем контрольная группа, но значения глюкозы натощак значимо не отличались. При СПКЯ была выявлена прямая корреляционная связь между сывороточным тестостероном и индексом НОМА-IR ($r = 0,325$, $p = 0,04$) и между значением инсулина и св. тестостерона в сыворотке ($r = 0,414$, $p = 0,01$). ИМТ положительно коррелировал с глюкозой натощак ($r = 0,412$, $p = 0,05$). Выявлено, что НОМА-IR коррелировал с ИМТ ($r = 0,319$, $p = 0,04$), уровнем ЛГ ($r = 0,278$, $p = 0,002$), соотношением ЛГ/ФСГ ($r = -0,202$, $p = 0,03$) и АМГ ($r = 0,527$, $p = 0,001$). Отмечена тенденция к повышению в пределах референсных значений ПТГ и КТ в сочетании со снижением концентрации Ca^{2+} и 25(OH)D ($p < 0,05$). При СПКЯ наблюдалась обратная корреляция значений Ca^{2+} и 25(OH)D с уровнем ПТГ в крови ($r = -0,378$, $p = 0,01$ и $r = -0,461$, $p = 0,04$ соответственно). У пациентов с СПКЯ выявлена положительная корреляция между ПТГ и тестостероном ($r = 0,201$, $p = 0,03$). Содержание ПТГ коррелировало с маркерами P1NP и b-CTx с коэффициентом $r = -0,532$, $p = 0,001$ и $r = 0,413$, $p = 0,002$ соответственно. Уровень b-CTx был повышен у пациенток с СПКЯ ($p = 0,045$). Также в группе пациенток с СПКЯ определена зависимость между значениями АМГ с b-CTx ($r = 0,507$, $p = 0,001$).

МПК по Т-критерию зоны L1–L4 в группе пациенток с СПКЯ была выше, чем в контрольной группе ($p = 0,024$). Установлена обратная корреляция между Т-критерием в области L1–L4 и уровнем b-CTx ($r = -0,357$, $p = 0,02$). В группе СПКЯ наблюдалась

Таблица

Клинико-лабораторные характеристики обследованных пациенток (Me [Q1; Q3])

Table

Clinical and laboratory parameters of the examined patients (Me [Q1; Q3])

Параметры	СПКЯ (n = 85)	Контроль (n = 43)	P
Возраст, лет	54,3 [47; 63]	54,8 [46; 62]	0,427
ИМТ	31,2 [26,4; 33,6]	27,8 [23,6; 28,9]	0,009
Менопауза, лет	3,4 [1,6; 10,7]	5,1 [2,0; 12,3]	0,007
tCa, мг/дл	9,52 [9,15; 9,82]	9,38 [9,12; 9,79]	0,114
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,08 [1,01; 1,14]	1,1 [1,09; 1,18]	0,016
P+, мг/дл	4,2 [3,73; 4,8]	4,1 [2,9; 4,2]	0,518
Глюкоза, мг/дл	5,4 [4,7; 5,6]	4,6 [4,4; 5,2]	0,504
Инсулин, МЕ/л	12,4 [7,8; 20,2]	7,9 [6,5; 15,5]	0,003
НОМА-IR	2,9 [2,4; 7,1]	1,7 [1,3; 3,6]	0,008
ФСГ, МЕ/л	32,8 [23,09; 69,60]	57,1 [41,10; 83,81]	0,006
ЛГ, МЕ/л	29,2 [18,58; 64,08]	22,0 [12,67; 53,71]	0,029
АМГ, нг/мл	0,364 [0,132; 1,418]	0,11 [0,07; 0,264]	0,004
св.Т, пг/мл	1,9 [0,87; 3,58]	1,0 [0,45; 2,04]	0,025
25(OH)D3, нг/мл	22,34 [13,01; 32,86]	26,52 [17,84; 37,50]	0,038
ПТГ, пг/мл	52,33 [41,3; 61,9]	50,10 [40,2; 59,5]	0,041
КТ, пг/дл	10,27 [6,40; 15,8]	8,35 [6,38; 13,1]	0,018
P1NP, нг/мл	41,17 [23,5; 76,2]	47,70 [29,7; 70,3]	0,032
b-CTx, нг/мл	0,530 [0,401; 0,807]	0,511 [0,455; 0,632]	0,045
Т-критерий (L1–L4)	-1,36 [-2,1; 0,05]	-1,68 [-1,8; 1,1]	0,024
Т-критерий (ПОБ)	-1,08 [-1,6; 0,8]	-0,86 [-1,4; 0,93]	0,325
Т-критерий (ШБ)	-1,33 [-2,1; 0,4]	-1,0 [-1,7; 1,6]	0,022

положительная корреляция МПК поясничного отдела позвоночника с инсулином ($r = 0,267$, $p = 0,04$) и отрицательная корреляционная связь МПК по Т-критерию зоны L1–L4 с АМГ ($r = -0,581$, $p = 0,03$). Обратная связь между МПК и АМГ не зависела от ИМТ и уровня св. тестостерона.

Результаты настоящего исследования показали, что у женщин с СПКЯ менопауза наступала на 2-3 года позже, чем у женщин контрольной группы того же возраста, что согласуется с данными ряда других исследований [9]. Женщины с СПКЯ имели более низкий уровень ФСГ и более высокий уровень АМГ по сравнению с контрольной группой. Точный механизм, ответственный за высокий уровень АМГ при СПКЯ, до конца не ясны, однако известно, что ожирение, резистентность к инсулину и гиперандрогения играют важную роль в повышении уровня АМГ [11].

Была выявлена тенденция к более высоким значениям ИМТ, НОМА, глюкозы и св. тестостерона у женщинах с СПКЯ, по сравнению с контрольной группой того же возраста. Это подтверждает данные о том, что гиперандрогения, наблюдаемая у женщин с СПКЯ, сохраняется после перехода в менопаузу [9]. Данные указывают на то, что у женщин с СПКЯ после менопаузы продолжают проявляться метаболические изменения, такие как резистентность к инсулину, что делает их более подверженными риску развития сахарного диабета 2 типа [12, 13]. Результаты проведенного исследования позволяет предположить, что инсулинорезистентность и гипертестостеронемия активно участвуют в патогенезе СПКЯ.

В настоящем исследовании женщины с СПКЯ имели более высокую массу тела, чем контрольная группа, однако не было обнаружено связи между ИМТ и возрастом наступления менопаузы. Это не дает основания утверждать, что ожирение является фактором, влияющим на возраст менопаузы, и расходится с результатами ряда исследований [13].

Результаты нашего исследования показали взаимосвязь между метаболизмом кальция и выраженностью инсулинорезистентности, а не СПКЯ как таковым. Так, наблюдаемый дефицит 25(ОН)D3 может оказывать существенное влияние на патогенез СПКЯ и являться независимым прогностическим параметром состояния костной ткани при данном синдроме [1]. Таким образом, значения витамина D и метаболизма кальция также следует оценивать у женщин с СПКЯ.

Анализ данных показал несколько более высокую активность репаративного остеогенеза у пациенток с СПКЯ в постменопаузе по сравнению с группой сравнения. У пациенток с СПКЯ определено менее выраженное изменение МПК на фоне активации процессов костного ремоделирования, что ставит

под сомнение способность DXA прогнозировать переломы у данной категории больных. Данные изменения могут способствовать снижению качества кости, усугубляя проявления менопаузального остеопороза. Предположительно, СПКЯ обостряет изменения костного ремоделирования, тем самым способствуя деструкции костной ткани в постменопаузе. Связанное с дефицитом эстрогенов снижение плотности костной массы у женщин в постменопаузе, приводит к ухудшению микроархитектоники кости [14, 15]. Результаты исследований ряда авторов показали, что женщины с СПКЯ, подвержены более частому риску переломов по сравнению с общей популяцией, несмотря на нормальную или повышенную МПК, вследствие чего допустима мысль о существовании ряда специфических для СПКЯ aberrаций, которые ухудшают качество кости и могут стать важными факторами, способствующими развитию остеопороза [13, 16].

Заключение

Нарушение углеводного метаболизма, относительно повышенная секреция андрогенов яичниками, характерные для женщин с СПКЯ в репродуктивном периоде, сохраняются после менопаузы, что подчеркивает пожизненные риски для здоровья, связанные с этим синдромом. Выявленные ассоциации предполагают, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия у женщин с СПКЯ могут быть факторами защищающими от относительной потери минеральной плотности костной ткани, в связи с чем DXA у данной категории больных будет слабоинформативна. У лиц с СПКЯ в постменопаузе выявлены относительно высокие значения АМГ, коррелирующие с маркером костной резорбции, что указывает на связь с процессами адаптивного костного ремоделирования. Однако, необходимы дальнейшие исследования для выяснения основных механизмов и анализа прогностических возможностей АМГ в оценке состояния костной ткани при СПКЯ.

Литература / References

1. Di Bari F, Catalano A, Bellone F, Martino G, Benvenga S. Vitamin D, bone metabolism, and fracture risk in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 11(2), 116. DOI:10.3390/metabo11020116
2. Emanuel RHK, Roberts J, Docherty PD, Lunt H, Campbell RE, Möller K. A review of the hormones involved in the endocrine dysfunctions of polycystic ovary syndrome and their interactions. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022; (13):1017468. DOI: 10.3389/fendo.2022.1017468
3. Pereira-Eshraghi CF, Chiuzan C, Zhang Y, Tao RH, McCann M, Neugut YD, Printz A, Fennoy I, Cree-Green M,

Oberfield SE, Sopher AB. Obesity and insulin resistance, not polycystic ovary syndrome, are independent predictors of bone mineral density in adolescents and young women. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019; 92(6): 365–371. DOI:10.1159/000507079

4. Krishnan A, Muthusami S. Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *Journal of Endocrinology*. 2017; 232(2):R99–113. DOI:10.1530/JOE-16-0405

5. Moore JM, Waldrop SW, Cree-Green M. Weight management in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Current Obesity Reports*. 2021; 10(3):311–321. DOI: 10.1007/s13679-021-00437-x

6. Khalaf M, Morera J, Bourret A, Reznik Y, Denoual C, Herlicoviez M, Mittre H, Benhaim A. BMP system expression in GCs from polycystic ovary syndrome women and the in vitro effects of BMP4, BMP6, and BMP7 on GC steroidogenesis. *European Journal of Endocrinology*. 2013; 168(3):437–444. DOI:10.1530/EJE-12-0891

7. Liu DB, Sui C, Wu TT, Wu LZ, Zhu YY, RenZH. Association of bone morphogenetic protein (BMP)/Smad signaling pathway with fracture healing and osteogenic ability in senile osteoporotic fracture in humans and rats. *Medical Science Monitor*. 2018; (24):4363–4371. DOI:10.12659/MSM.905958

8. Kim JH, Yang YR, Kwon KS, Kim N. Anti-mullerian hormone negatively regulates osteoclast differentiation by suppressing the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand pathway. *Journal of Bone Metabolism*. 2021; 28(3):223–230. DOI:10.11005/jbm.2021.28.3.223

9. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Schmidt J, Brännström M, Trimpou P, Dahlgren E. Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019; 98(3):320–326. DOI:10.1111/aogs.13489

10. Baek JH, Kim H, Kim KY, Jung J. Insulin resistance and the risk of diabetes and dysglycemia in Korean general adult population. *Journal of Diabetes and Metabolism*. 2018; 42(4):296–307. DOI: 10.4093/dmj.2017.0106

11. Gao L, Zhang P, Wang Y, Zhang W, Zhao J, Liu Y, Liu J, He S. Relationship between body composition and

bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022; 23(1):893. DOI: 10.1186/s12891-022-05814-8

12. Cree-Green M, Rahat H, Newcomer BR, Bergman BC, Brown MS, Coe GV, Newnes L, Garcia-Reyes Y, Bacon S, Thurston JE, Pyle L, Scherzinger A, Nadeau KJ. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and mitochondria dysfunction in nonobese girls with polycystic ovarian syndrome. *Journal of the Endocrine Society*. 2017; 1(7):931–944. DOI:10.1210/js.2017-00192

13. Napoli N, Conte C, Pedone C, Strotmeyer ES, Barbour KE, Black DM, Samelson EJ, Schwartz AV. Effect of insulin resistance on BMD and fracture risk in older adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019; 104(8):3303–3310. DOI: 10.1210/jc.2018-02539

14. Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F, Alexia V. Critical role of estrogens on bone homeostasis in both male and female: from physiology to medical implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(4):1568. DOI: 10.3390/ijms22041568

15. Cnen J, Lin P, Tsai Y, Yang Y, Kang H. Androgens and androgen receptor actions on bone health and disease: from androgen deficiency to androgen therapy. *Cells*. 2019; 8(11):1318. DOI: 10.3390/cells8111318

16. Mu Y, Cheng D, Yin TL, Yang J. Vitamin D and polycystic ovary syndrome: a narrative review. *Reproductive Sciences*. 2021; 28(8):2110–2117. DOI: 10.1007/s43032-020-00369-2

Сведения об авторах

Сафарова Саин Саттар, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней II, Азербайджанский Медицинский Университет; адрес: Азербайджан, Аз1000, Баку, улица А. Гасымзаде, д.14; тел.: (+994)552587707; e-mail: sainsafarova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7131-3878>

Author information

Sain S. Safarova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Department of Internal Medicine II, Azerbaijan Medical University; Address: Azerbaijan, Az1000, Baku, A. Gasimzade street, 14; Phone: (+994)552587707; e-mail: sainsafarova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7131-3878>

Дата поступления 03.06.2022

Дата рецензирования 21.12.2022

Принята к печати 14.02.2023

Received 03 June 2022

Revision Received 21 December 2022

Accepted 14 February 2023