

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА  
ВТОРА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ  
УС „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“

Д-р Радина Стоянова Димитрова

**СРАВНИТЕЛНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
НА МЕТАБОЛИТНИ МАРКЕРИ  
ПРИ ОЦЕНКА НА КОСТНОТО ЗДРАВЕ  
В ПОСТМЕНОПАУЗАЛНА ВЪЗРАСТ**

**ДИСЕРТАЦИЯ**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

**Научен ръководител:**

Проф. д-р Кирил Христов Христозов, д.м.

**Научни консултанти:**

Доц. д-р Мила Бояджиева, д.м.

Доц. д-р Яна Бочева, д.м.

Варна  
2022

- Научният проект е финансиран от Фонд „Наука“ на МУ – Варна  
*проект за научно изследване № 18017; протокол № 110–1939/05.12.2018 г.*
- Научното изследване е одобрено за провеждане от Комисията по етика на  
научните изследвания към МУ – Варна  
*решение № 81/28.02.2019 г.*

# СЪДЪРЖАНИЕ

<b>ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ</b> .....	4
<b>I. УВОД</b> .....	6
<b>II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР</b> .....	8
1. Остеопороза.....	8
1.1. Дефиниция и значимост на проблема .....	8
1.2. Епидемиологични данни за остеопорозата.....	9
1.3. Рискови фактори за остеопороза.....	10
2. Метаболитен синдром .....	12
2.1. Дефиниция и значимост на проблема .....	12
2.2. Епидемиологични данни за метаболитния синдром.....	14
3. Кост и метаболитен синдром .....	15
3.1. Кост и висцерална мастна тъкан.....	17
3.1.1. Висцерална мастна тъкан и костна минерална плътност .....	17
3.1.2. Висцерална мастна тъкан и костна здравина .....	18
3.1.3. Висцерална мастна тъкан и костна обмяна .....	18
3.1.4. Висцерална мастна тъкан и фрактурен риск.....	19
3.1.5. Хормонални промени при затлъстяване .....	19
3.1.6. Ендокринни фактори, свързани с мастната тъкан .....	20
3.1.7. Възпалителни цитокини при затлъстяване.....	21
3.1.8. Мастна тъкан в костния мозък .....	21
3.2. Кост и инсулинова резистентност .....	22
3.2.1. Костно здраве и инсулинова резистентност.....	23
3.2.2. Инсулинова резистентност и костно здраве.....	24
3.2.3. Инсулинова резистентност и костна обмяна.....	25
3.2.4. Инсулинова резистентност и костна минерална плътност.....	26
3.2.5. Инсулинова резистентност и костна здравина.....	26
3.2.6. Инсулинова резистентност и фрактурен риск .....	28
3.3. Кост и липиди .....	29
3.3.1. Кост и липиден метаболизъм .....	30
3.3.2. Кост и хиперлипидемия .....	31
3.3.3. Костна обмяна и хиперлипидемия .....	32
3.3.4. Липиди и костна минерална плътност .....	33
3.3.5. Липидни параметри и остеопороза.....	35
3.3.6. Липиди и фрактурен риск .....	36
3.3.7. Статини и кост .....	37
3.3.8. Бифосфонати и липиди .....	38

3.4. Кост и артериална хипертония.....	38
3.4.1. Връзка между артериалната хипертония и костното здраве .....	38
3.4.2. Влияние на антихипертензивните медикаменти върху костното здраве .....	40
<b>III. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗИ .....</b>	<b>48</b>
1. Цел.....	48
2. Задачи.....	48
3. Хипотези.....	48
<b>IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....</b>	<b>49</b>
1. Селекция на участниците .....	49
2. Клинични методи .....	49
3. Лабораторни методи .....	50
5. Функционално изследване .....	51
6. Инструментални изследвания.....	52
7. Статистически анализ.....	52
<b>V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>53</b>
1. Оценка на костното здраве при постменопаузални жени чрез провеждане на остеоденситометрия на ниво лумбални прешлени и бедро, изследване на маркери на костния метаболизъм и изчисляване на фрактурен риск .....	53
2. Оценка и анализ на връзката на възрастта и давността на менопаузата с костното здраве .....	67
3. Оценка и анализ на връзката на антропометричните параметри с костното здраве .....	74
4. Оценка и анализ на връзката на въглехидратната обмяна с костното здраве.....	90
5. Оценка и анализ на връзката на липидната обмяна с костното здраве.....	100
6. Оценка и анализ на връзката на инфламаторни маркери с костното здраве .....	111
7. Оценка и анализ на връзката на артериалното налягане и антихипертензивната терапия с костното здраве .....	115
8. Оценка и анализ на връзката на метаболитния синдром с костното здраве .....	126
9. Определяне на рисков профил за костно здраве в постменопаузална възраст .....	140
<b>ИЗВОДИ.....</b>	<b>143</b>
<b>ПРИНОСИ .....</b>	<b>144</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>145</b>
<b>СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД .....</b>	<b>149</b>
<b>НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....</b>	<b>149</b>
<b>ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>150</b>
<b>БЛАГОДАРНОСТИ.....</b>	<b>174</b>

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

<b>АН</b>	артериално налягане
<b>АХ</b>	артериална хипертония
<b>АФ</b>	алкална фосфатаза
<b>ДАН</b>	диастолно АН
<b>ИТМ</b>	индекс на телесна маса
<b>ИР</b>	инсулинова резистентност
<b>КГ</b>	кръвна глюкоза
<b>КМП</b>	костна минерална плътност
<b>КС</b>	кортикостероиди
<b>MetC</b>	метаболически синдром
<b>МП</b>	менопауза
<b>ОГТТ</b>	орален глюкозо-толерантен тест
<b>ОТ</b>	обиколка на талията
<b>ПТХ</b>	паратхормон
<b>САН</b>	систолично АН
<b>ССЗ</b>	сърдечносъдови заболявания
<b>T2ЗД</b>	тип 2 захарен диабет
<b>ТТ</b>	телесно тегло
<b>ACEi</b>	инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим
<b>ARB</b>	ангиотензин рецепторен блокатор
<b>BB</b>	бета-блокатор
<b>BMD</b>	bone mineral density
<b>BMI</b>	body mass index
<b>CRP</b>	C-реактивен протеин
<b>CTx</b>	C-терминален пептид, освободени от тип 1 колаген
<b>DEXA</b>	двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия
<b>DPD/Cr</b>	пирилинкс D/креатинин в урината
<b>eGFR</b>	гломерулна филтрация
<b>IL</b>	интерлевкин
<b>FRAX score</b>	калкулатор за оценка на риска от счупване
<b>HDL</b>	лопопротеини с висока плътност
<b>HF</b>	бедрена фрактура
<b>HOMA index</b>	хомеостазен модел за оценка на инсулинова резистентност
<b>LDL</b>	лопопротеини с ниска плътност
<b>MBRs</b>	маркери за костно ремоделиране
<b>MOF</b>	голяма остеопоротична фрактура
<b>MSC</b>	мезенхимни стволови клетки
<b>NTx</b>	N-терминален пептиди, освободени от тип 1 колаген
<b>OC</b>	остеокалцин
<b>P1NP</b>	N-терминален пропептид на проколаген тип 1

<b>RANKL/RANK/OPG</b>	лиганд за рецепторния активатор на нуклеарния фактор-kB/рецепторен активатор на нуклеарния фактор-kB/остеопротегерин
<b>ROS</b>	реактивни кислородни радикали
<b>SHBG</b>	глобулин, свързващ половите хормони
<b>TBS</b>	трабекуларен костен скор
<b>TC</b>	общ холестерол
<b>TG</b>	триглицериди
<b>TNF alfa</b>	тумор-некрозис фактор алфа
<b>25(OH)D</b>	25-хидрокси витамин D

## I. УВОД

Остеопорозата и метаболитният синдром (МетС) са широко разпространени в световен мащаб и са водещи здравни проблеми в редица страни. Актуалността им допълнително нараства във връзка с глобалното застаряване на населението. Наблюденията показват, че в международен мащаб делът на населението на възраст > 65 години се е увеличил от 6% през 1990 г. до 9% през 2019 г. В доклад на ООН се посочва, че през 2019 г. 703 милиона души в света са на възраст  $\geq$  65 години. Броят на възрастните лица се предвижда обаче да се удвои и да достигне до 1.5 милиарда през 2050 г. Към 2050 г. в Европа и Северна Америка всеки четвърти човек вероятно ще е на възраст  $\geq$  65 години. Броят на лицата на възраст > 80 години се очаква да се утрои и от 143 милиона през 2019 г. вероятно ще достигне до 426 милиона през 2050 г. (1).

Остеопорозата е метаболитно костно заболяване, което е резултат на дисбаланс в костното ремоделиране, водещ до намаляване на костната здравина. Костите стават крехки поради нарушаване на структурата им, а това предразполага към повишен риск от счупвания. Като цяло загубата на кост се развива продължително време и обикновено протича без предупредителни симптоми. Това заболяване засяга както мъжете, така и жените, особено с напредване на възрастта. Разпространението на остеопорозата постоянно нараства, което е неразривно свързано с увеличаващата се продължителност на живот, особено в развиващите се страни (406). В почти всяка държава обаче се отчита нарастване на дела на възрастните хора. Понастоящем се счита, че над 200 милиона души в света имат остеопороза (364). Оценката на честотата на това метаболитно костно заболяване все пак се оказва предизвикателство, тъй като варира значително между отделните държави, според възрастта, пола и етническо разпределение на населението. Независимо от това остава безспорен фактът, че остеопорозата е ескалиращ обществено-здравен проблем. Произтичащите от нея костни фрактури представляват значителна тежест както за индивида, така и за обществото, тъй като са свързани с висока заболеваемост, смъртност и значителни разходи за здравеопазване.

Метаболитният синдром по дефиниция не е заболяване. Той представлява съвкупност от метаболитни рискови фактори, които могат драстично да увеличат разпространението на тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) и сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) (369). Компонентите на синдрома включват абдоминално затлъстяване, дислипидемия с високи нива на триглицеридите и/или ниски нива на липопротеините с висока плътност (HDL), хипергликемия и хипертония. Съобразно обединените критерии за дефиниране от 2009 г. се приема, че индивид с изяви поне три от тези компоненти е с МетС. От друга страна при наличие само на един или два от компонентите на синдрома също е налице по-голям риск от сериозни заболявания. Повечето от нарушенията, свързани с МетС, не се представят с очевидни признаци или симптоми. Видимо е обаче абдоминалното затлъстяване, което е признато като водеща причина за МетС, тъй като е силно свързано с всички метаболитни рискови фактори (369). През последните 30 години разпространението на затлъстяването се е увеличило двойно в световен мащаб (369). Паралелно с нарастващата му честота обаче се увеличава и разпространението на МетС сред различните възрастови групи. Честотата на синдрома варира от 10% до 84% в зависимост от използваната дефиниция, пола, възрастта, расата, етническият произход и социално-икономическият статус на изследваните групи (184). Глобалното разпространение може да бъде оценено на около  $\frac{1}{4}$  от световното население. С други думи, над 1 милиард от населението на света е засегнато от МетС, което го прави значително предизвикателство за общественото здраве (310).

На пръв поглед остеопорозата и MetC не изглеждат взаимно свързани. Резултатите от проучванията в тази насока обаче показват разнопосочни взаимовръзки. Появата и на двата здравословни проблема основно зависи от начина на живот, генетични, метаболитни, хранителни и хормонални фактори (151). Нарастващото разпространение на остеопорозата и MetC, заедно с противоречивите констатации за връзката между тях предполагат необходимостта от допълнителни изследвания и дискусии по темата. Смята се, че MetC може да има потенциална роля за развитието на остеопороза. Всеки от компонентите на синдрома може да действа върху костната тъкан по различни начини. Според някои автори висцералната мастна тъкан предразполага към развитие на остеопения и остеопороза (45, 171). Въпреки това, според други автори, затлъстяването, наднорменото тегло и високият индекс на телесна маса (ИТМ) предпазват от загуба на костна маса и впоследствие намаляват риска от счупване (93, 366). В допълнение на това се съобщава както за положителен, така и за отрицателен ефект на дислипидемията върху костния интегритет (11, 385). Освен това има противоречиви съобщения за ефектите на хипергликемията (31) и хипертонията (358, 140) върху костното здраве. От друга страна, костите не са инертни структури, а са сравнително динамична тъкан, която може да оказва влияние върху метаболитните процеси в организма. Във връзка с това зависимостите между костния интегритет и MetC следва да се разглеждат двупосочно. Предполага се, че паралелно съществуват както положителни, така и отрицателни взаимовръзки между MetC и костта. Остава неясно обаче какъв е нетният резултат (380). Отговорът вероятно се крие в асоциираните както с MetC, така и с остеопорозата основни клетъчни механизми, включващи регулацията на калциевата хомеостаза, системата RANKL/RANK/OPG (лиганд за рецепторния активатор на нуклеарния фактор- $\kappa$ B/рецепторен активатор на нуклеарния фактор- $\kappa$ B/остеопротегерин) и сигналния път Wnt (Wingless-related integration site) - $\beta$ -катенин. От друга страна, повишените нива на възпалителни цитокини и оксидативният стрес са често срещани фактори, които свързват компоненти на MetC с процесите на костното образуване и костната резорбция (380).

Независимо от противоречивите резултати в литературата за връзката между остеопорозата и MetC, разработването на терапевтичен подход, насочен и към двата здравословни проблема едновременно, изглежда логичен.

## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1. Остеопороза

#### 1.1. Дефиниция и значимост на проблема

Консенсусна конференция на СЗО определя през 1993 г. остеопорозата като скелетно заболяване, характеризиращо се с понижена костна маса и променена микроархитектура на костната тъкан, водещи до повишена чупливост на костта и риск от фрактури (1). През 2001 г. консенсусна конференция на Американския институт по здравеопазване допълва определението. То гласи, че остеопорозата е костно увреждане, характеризиращо се с нарушена здравина на костите, предразполагащо индивида към повишен риск от фрактури. Костната плътност и качеството на костната тъкан са двете основни характеристики, които определят здравината на костите (1).

Критериите за диагностика на остеопорозата са дефинирани от СЗО на базата на костната маса или плътност. Остеодензитометричното определяне на костното здраве, което се основава на измерените стойности на костната минерална плътност (КМП), е най-достъпният и най-лесен за интерпретация количествен критерий, отразяващ приноса на костните промени към общия фрактурен риск (1, 2). Всъщност КМП е свързана с достигнатата пикова костна маса и последващата костна загуба. Данните от остеодензитометрията, получени чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA), се представят като T-score и като Z-score под формата на стандартни отклонения (SD) от нормата. T-score сравнява моментната КМП на индивида със средната пикова костна плътност на здрави млади лица. Z-score сравнява моментната КМП на индивида със средната пикова костна плътност на лица от същата възраст, пол, раса и телесни размери. Тези параметри са различни в отделните популации, за жени и мъже, за различните раси и етнически групи. При постменопаузални жени и мъже > 50 г. основна диагностична величина е T-score, докато при пременопаузални жени, мъже <50 г. и деца се ползва Z-score (1, 2). При анализа на резултатите се взема под внимание най-ниската КМП на ниво прешлени, усреднената стойност от всички зони на проксималния фемур или бедрената шийка (табл.А) (1, 2). T-score на радиус се използва само при невъзможност за измерване или правилно интерпретиране на КМП на ниво прешлени или бедрото. Изчисленията показват, че за всяка редукция на КМП с 1 SD относителният риск за фрактури се увеличава с 1.5–3 пъти според измереното място от скелета (317). Фрактурите могат да се появят в почти всички скелетни сегменти, но предилекционните места са гръбначният стълб, проксималните краища на бедрената кост и хумеруса, както и дисталният край на радиуса.

**Таблица А.** Дензитометрично определение на остеопорозата

	<b>Отклонение на КМП от средната стойност за млада здрава популация (20–29 г.) = T-score</b>
Здрави лица	$\geq -1$ SD
Остеопения	от $-1$ до $-2,5$ SD
Остеопороза	$\leq -2,5$ SD
Тежка остеопороза	$\leq -2,5$ SD с налични вече фрактури при минимална травма

Травмите при падания са най-честите причини за счупвания, засягащи дълги кости.



По-трудно могат да се определят причините и точното време на настъпване за вертебралните фрактури, които често остават недиагностицирани. Факторите, които могат да насочат към фрактура на прешлените, са: скорошна травма, продължителна употреба на кортикостероиди (КС), възрастта на индивида, наличието на структурна деформация на гръбначния стълб, загуба на височина  $c > 6$  см и разстояние между последното ребро и гребена на илиачната кост  $< 2$  пръста. Това налага детайлна клинична оценка за откриване на дорзо-лумбална болка, прогресивна загуба на височина или дорзална кифоза, които могат да доведат до промени в дихателната функция или смущения от страна на стомашно-чревния тракт (262).

Известно е, че кумулативният риск в хода на живота на едно лице за остеопорозна фрактура е от 2 до 4 пъти по-голям при жените, отколкото при мъжете. Счупванията засягат почти всяка трета жена и почти всеки пети мъж над 50-годишна възраст (407). Изчисленията показват, че в световен мащаб кост се счупва поради остеопороза на всеки три секунди (184). Най-значимият рисков фактор за фрактури на гръбначния стълб, бедро или китка остава ниската КМП. Тази връзка е потвърдена чрез използването на калкулатор за оценка на риска от счупване (FRAX score), който включва КМП на бедрена шийка, определена чрез DEXA, както и клинични рискови фактори като възраст, пол, ИТМ, наличие на предшествващи фрактури, фамилен анамнез за бедрени фрактури, тютюнопушене, прием на алкохол, употреба на КС, наличието на ревматоиден артрит или вторична остеопороза (1). Но има и други детерминанти на костното здраве, често наричани качествени маркери, като степента на костна обмяна, степента на трабекуларната свързаност, размера на кортикалната и периосталната кост и скелетната морфометрия. Оценката на трабекуларната кост чрез определяне на трабекуларен костен скор (TBS) на прешлените осигурява сравнително бърза преценка на качеството на костите, въпреки че неговата роля при определяне на фрактурния риск подлежи на допълнително уточняване (49). Предхождаща фрактура при минимална травма допълнително поставя хората в състояние на повишен риск по отношение последващо счупване (1). Рискът се повишава от 1.5 до 9.5 пъти в зависимост от възрастта на пациента, броя на предхождащите фрактури и локализацията на настоящата фрактура. Освен това опасността от нова фрактура при вече налична такава е толкова по-голяма, колкото по-млад е индивидът (1). Най-тежки са фрактурите на бедрената кост, а най-чести са тези на прешлените. И в двата случая обаче се наблюдава висока смъртност или засегнатият индивид остава трайно инвалидизиран, което се отразява върху качеството на живот на страдащия, на неговото семейство и на обществото (3).

## 1.2. Епидемиологични данни за остеопорозата

През 2000 г. остеопорозата бе определена като третото социалнозначимо заболяване в света след сърдечносъдовите и онкологичните заболявания (1). Днес тя вече е изпреварила онкологичните заболявания в редица страни (2). Само в Европа, Индия, Япония и САЩ има приблизително 125 милиона души с остеопороза (407). Изчисленията показват, че при 50% от жените и при 20% от мъжете над 50-годишна възраст настъпва свързана с остеопорозата фрактура (338). Ясно е, че с непрекъснатото напредване на стареенето остеопорозата се превръща в неотложен проблем. В доклад от 2008 г. на Международната фондация по остеопороза се посочва, че в Европейския съюз се очаква към 2050 г. делът на лицата в напреднала и старческа възраст да се увеличи с 26% за жените и с 36% за мъжете, а годишният брой на бедрените фрактури само в рамките на Европа се очаква да се удвои през следващите 50 години, като се предвижда да нарастне от 414 000 до 972 000 (2). От друга страна, във връзка с увеличаващата

се продължителност на живота и паралелното нарастване на броя на възрастните индивиди във всеки географски регион се очаква честотата на бедрените фрактури в глобален мащаб да достигне до 6.3 милиона през 2050 г. (86).

Статистиката сочи, че остеопорозата е причина за над 2 милиона счупени кости и разходи, възлизащи на 19 милиарда долара годишно в САЩ (241). Очакванията са, че това метаболитно костно заболяване ще бъде отговорно за приблизително 3 милиона фрактури и годишни разходи около 25.3 милиарда долара до 2025 г. (410). Данните за Европа от 2015 г. показват, че 4 милиона мъже и 16 милиона жени страдат от остеопороза (408), а приблизително 3% от жените над 50-годишна възраст всяка година претърпяват нова фрактура поради чупливост на костите. През 2017 г. са установени общо 2.68 милиона счупвания в Европейския съюз, от които 20% са бедрени, 15% са вертебрални, а 51% са оценени като големи остеопоротични фрактури (408). Очакванията са за увеличаване на честотата на остеопорозните фрактури до 4.5 милиона през 2025 г. (1). Икономическата тежест от остеопорозата в Европейския съюз се оценява на 37 милиарда евро годишно (407). Очаква се обаче разходите да нараснат с 25% през 2025 година (148). Тревожен е фактът, че годишно умират около 20% от пациентите с бедрена фрактура или фрактура на прешлен, което прави общо около 150 000 лица за Европейския съюз (2). Фрактурите са пряко отговорни за нарастване на смъртността с 30% през първата година след инцидента, но повишеният риск персистира и през следващите 5 години (407).

Най-голямото епидемиологично проучване по данни на Националния статистически институт, публикувано през 2005 г. за остеопорозата у нас, включва оценка на КМП на предимно жени на възраст 20–87 години (4). То установява, че рязкото повишаване на честотата на остеопенията и остеопорозата настъпват след 50-годишна възраст, което съвпада с наличието на постменопаузална и сенилна остеопороза. Резултатите показват, че с напредване на възрастта само около ¼ от жените имат нормална КМП. При жените > 50 г. 32.5% са с установена остеопения, а 20.45% са с данни за остеопороза. През 2008–2009 г. в рамките на Националната програма за ограничаване на остеопорозата е проведено Национално проучване за честотата на остеопорозата в България върху представителна извадка на женската популация над 50-годишна възраст. Според T-score на бедрена шийка 16.8% от жените са с остеопороза, 45.5% са с остеопения и само 37.7% са с нормална КМП. Според T-score на лумбални прешлени 20.6% от жените имат остеопороза, 42.2% имат остеопения и само 37.2% са с нормална КМП (1, 2). По-ново популационно проучване показва, че приблизително 26.6% от българските жени на възраст  $\geq 50$  г. имат остеопороза на поне една скелетна област (2). Точни данни за разпространението на ниска костна маса сред българските мъже към момента липсват, но се предполага, че от остеопороза боледуват около 160 000 мъже (1). Годишните разходи за остеопорозни фрактури през 2010 г. у нас са оценени на 42 милиона евро. До 2025 г. се очаква те да възлизат на 45 милиона евро годишно (1).

Ясно е, че основното усложнение на остеопорозата е свързано с повишената склонност към счупвания, водещи до нарастваща заболеваемост, понижено качество на живот и повишена смъртност. Непрекъснато се трупат нови данни за епидемиологията и социално-икономическата тежест на остеопорозата и свързаните с нея фрактури. Заболяването се определя като „тиха епидемия“, защото обикновено протича безсимптомно, докато не настъпи счупване.

### **1.3. Рискови фактори за остеопороза**

Съобразно етиологията на заболяването се разграничават две форми на остеопороза

– първична и вторична. Първичната включва ювенилна, постменопаузална и сенилна остеопороза, а вторичната се обуславя от голям брой заболявания и медикаменти (262). Известно е, че остеопорозата като цяло е мултифакторно заболяване, което се развива на базата на генетични фактори и фактори на околната среда (табл.Б).

**Таблица Б.** Големи и малки рискови фактори за остеопороза (адаптация по 19)

Големи рискови фактори	Малки рискови фактори
Възраст над 65 г.	Ревматоиден артрит
Вертебрална компресионна фрактура	Анамнеза за хипертиреозидизъм
Фрактура след 40-годишна възраст	Тегло под 57 кг / ИТМ < 19 кг/м <sup>2</sup>
Семейна анамнеза за остеопоротична фрактура*	Загуба с > 10% от теглото на 25 г.в.
Системно КС лечение (> 3 месеца)	Снижен прием на калций с храната
Синдром на малабсорбция	Тютюнопушене
Първичен хиперпаратиреозидизъм	Прекомерна употреба на алкохол
Склонност към падане	Прекомерна употреба на кофеин
Остеопения, видима на рентгенография	Противогърчово лечение
Хипогонадизъм	Продължително лечение с хепарин
Ранна менопауза (< 45 г.в.)	*(особено бедрена фрактура при майката)
Висок костен обмен	
Значима имобилизация	

Това скелетно нарушение е резултат от дисбаланс между остеобластното костно формиране и остеокластната костна резорбция. Предпоставка за развитие на остеопороза има при всички индивиди след настъпване на средна възраст, а това води до увеличаване на риска за фрактури както при жените, така и при мъжете (145). Наблюденията сочат обаче, че и редица допълнителни патологични елементи могат да доведат до по-бърза загуба на костна маса. Различните фактори, които засягат костния метаболизъм и влияят на фрактурния риск, са обект на изследване в много проучвания в световен мащаб. Ясно е, че женският пол е засегнат в по-голяма степен от този здравен проблем. Смята се, че до около 50% от жените в развитите страни ще претърпят фрактура, свързана с остеопороза през живота си, докато мъжете имат приблизително  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  от риска на жените (180). Една от причините за тези различия е, че жените имат с 30% по-ниска костна маса, отколкото мъжете. От друга страна, при жените се наблюдава процес на бърза загуба на костна маса след настъпване на менопаузата (МП) и свързаната с нея овариална недостатъчност (131). Това предполага повишена вероятност за реализиране на фрактури при жени в постменопаузална възраст с остеопороза, а настъпилите вече фрактури стават предпоставка за висока заболеваемост и смъртност при тези лица. Въпреки че намаляващите нива на естрадиола допринасят за развитието на остеопороза, точните молекулярни събития или последователности, които са резултат от промените в хормоналните нива, не са ясни. В някои животински модели е установено, че лишаването от естрогени е свързано със значително увеличение на синтеза на интерлевкин (IL)-6 от стромалните и остеобластните клетки. Това е в съответствие с експериментални находки, които показват, че

естрогенът регулира транскрипционната активност на промотора за IL-6 (174, 237). В други проучвания повишената костна резорбция при естрогенов дефицит е свързана с промените в нивата на тумор-некрозис фактор алфа (TNF alfa), IL-1, IL-11 и др. (268). Вероятно RANKL, идентифициран като основен регулатор на диференциацията на остеокластите, се активира от тези цитокини при дефицит на естрогени и ускорява процеса на костна резорбция. От друга страна обаче, RANKL представлява един от най-критичните и необходими фактори за пълното активиране на процеса на костното ремоделиране. Повишената костна резорбция при дефицит на естрогени в крайна сметка води до загуба на костна тъкан, тъй като скоростта на костното формиране не може да компенсира костната резорбция (117, 359, 382).

Известно е, че рискът за влошаване на костното здраве се повишава с напредване на възрастта, особено при постменопаузални жени. Обезпокоителен е обаче и фактът, че по-голямата част от хората, които са претърпели фрактура, свързана с остеопороза или са изложени на висок риск от фрактура, не се лекуват (148).

## 2. Метаболитен синдром

### 2.1. Дефиниция и значимост на проблема

Метаболитният синдром е друг много чест и социалнозначим глобален проблем, също свързан с повишена заболеваемост и смъртност, тъй като представлява съвкупност от рискови фактори, които предразполагат към развитието на Т2ЗД и ССЗ (350). През 1998 г. СЗО формулира първото определение за МетС, но оттогава досега са предложени различни дефиниции. Най-скорошната формулировка е „Хармонизираното определение“ от 2009 г., в което присъстват поне 3 от 5 рискови фактора (табл.В) (18).

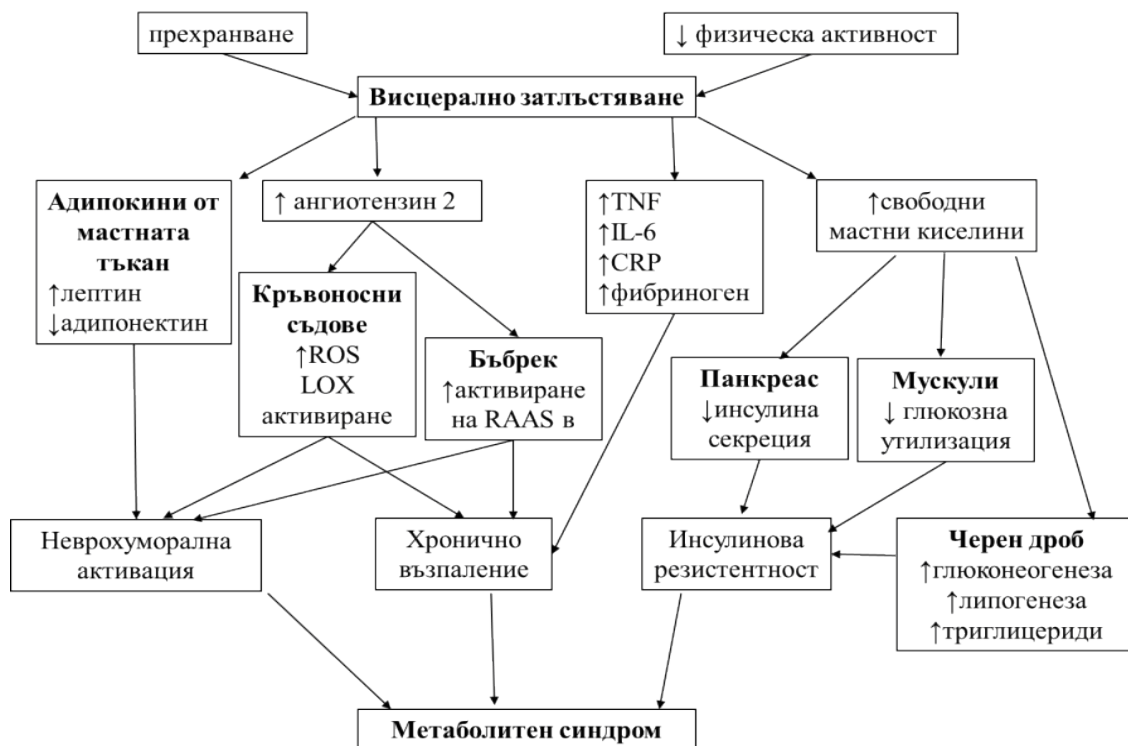
**Таблица В.** Критерии за метаболитен синдром

Критерии за метаболитния синдром	
Обиколка на талия *	за европейската раса – мъже $\geq 94$ см; жени $\geq 80$ см
Триглицериди **	$\geq 150$ mg/dL ( $\geq 1.7$ mmol/l)
HDL-холестерол **	мъже $< 40$ mg/dL ( $< 1.0$ mmol/l); жени $< 50$ mg/dL ( $< 1.3$ mmol/l)
Артериално налягане **	$\geq 130/ \geq 85$ mmHg
Кръвна глюкоза на гладно **	$\geq 100$ mg/dL ( $\geq 5.6$ mmol/l)

\*\*Включено лечение за повишени триглицериди, нисък HDL-холестерол, повишено артериално налягане или повишена глюкоза са алтернативни индикатори; \* Специфична за различните популации и страни

Патогенните механизми на синдрома са сложни и продължават да се уточняват. Все още се обсъжда дали всеки от компонентите на синдрома представлява отделна патология, или е проява на общ патогенен механизъм. Допуска се обаче, че висцералната мастна тъкан е основен тригер за повечето пътища, участващи в разгръщането на МетС. Това подчертава важноста на висококалоричния прием като основен причинен фактор (239). Wilson и съавт. (1999) докладват например, че увеличението на телото  $s \geq 2.25$  кг за период от 16 години се свързва с увеличен до 45% риск от развитие на МетС (379). Palaniappan и съавт. (2004) отбелязват, че всяко увеличение на обиколката на талията (ОТ) с 11 см е свързано с 80% повишаване на риска за развитие на МетС в рамките на 5 години (269). От друга страна, инсулиновата резистентност (ИР), неврохормоналната активация и хроничното възпаление, свързани с висцералното

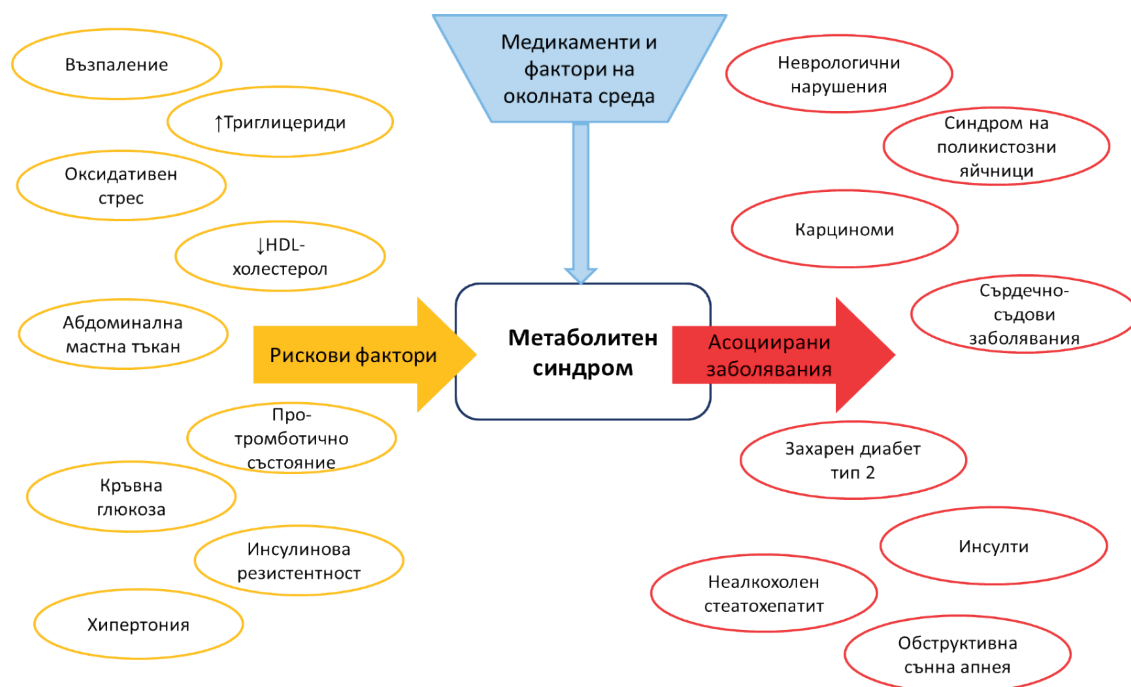
затлъстяване, се разглеждат като основни участници в иницирането, прогресиата и прехода на MetC към ССЗ (Схема 1) (304).



**Схема 1.** Патопфизиологични механизми при метаболитен синдром

(CRP, С-реактивен протеин; IL-6, интерлевкин 6; LOX, подобен на лектин окислен липопротеин с ниска плътност; RAAS, ренин-ангиотензин-алдостеронова система; ROS, реактивни кислородни радикали; TNF, тумор некротичен фактор) (Адаптация по Rochlani Y et al.)

Безспорен е фактът, че пациентите с MetC главоломно нарастват в световен мащаб. Голямата разлика в географското разпределение на синдрома и нарастващото му разпространение в развиващата се свят подчертават значението на факторите на околната среда и начина на живот (304). Смята се, че по-високо калоричната диета и намалена физическа активност до голяма степен са отговорни за повишаващата се честота на MetC (183, 242, 349). От друга страна, високото разпространение на MetC е особено тревожно, тъй като той се свързва с 5-кратно увеличение на риска за развитие на T23Д и 2-кратно повишаване на риска за развитие на ССЗ в рамките на 5 до 10 години (18). Рискът за реализиране на инсулт се повишава от 2 до 4 пъти, а за настъпване на инфаркт на миокарда от 3 до 4 пъти. Наблюдава се и 2-кратно увеличение на риска за смърт от подобно събитие в сравнение с лица без MetC (19) независимо от предхождащата анамнеза за сърдечносъдови инциденти (265). Метаболитни промени в рамките на синдрома настъпват по-често едновременно, а съчетаното им въздействие увеличава сърдечносъдов риск в по-голяма степен спрямо самостоятелното им влияние (297). С други думи, рискът се увеличава с броя на изявените компоненти на MetC (22). Синдромът предразполага обаче не само към T23Д и ССЗ, но и към редица други значими състояния като неалкохолно мастно чернодробно заболяване (NAFLD), неалкохолен стеатохепатит (NASH), синдром на поликистозни яйчници (PCOS), обструктивна сънна апнея (OSA), рак и много други сериозни болестни състояния (Схема 2) (184). Следователно ранното идентифициране и намеса са оправдани.



**Схема 2.** Метаболитен синдром и свързаните с него рискови фактори и заболявания (Адаптация по Michele La Merrill)

## 2.2. Епидемиологични данни за метаболитния синдром

Според данни от 2017 г. MetC засяга 20% от населението на Северна Америка, 25% от населението на Европа и приблизително 15% от населението на Китай (310, 405). Разпространението на MetC все пак варира значително в зависимост от критериите, използвани за определянето му, възрастта, пола, етническата принадлежност на съответната популация и разпространението на затлъстяването сред изследваното население (87). Независимо от това кои критерии се използват обаче, разпространението на MetC е високо и се увеличава в много западни страни (183). Park и съавт. (2003) наблюдават например увеличение на разпространение на MetC от 20-годишна възраст до шеста и седма декада от живота както при мъже, така и при жени (276). Ponholzer и съавт. (2008) отбелязват, че има високо разпространение на MetC при жените след настъпване на МП, което варира от 32.6% до 41.5% (287). Институтът за Национално изследване на здравето и храненето (NHANES) в САЩ посочва, че общото разпространение на MetC при лица  $\geq 20$  години от 2003 г. до 2012 г. възлиза на 33%, като разпространението се увеличава с възрастта, което се наблюдава и при други проучвания (13, 61, 87, 115). Докладът на NHANES отбелязва най-голямо разпространение сред латиноамериканците. Други проучвания показват, че сред американски индийски, хавайски, полинезийски и филипински популации разпространението на MetC е по-голямо, отколкото при индивиди от европейски произход (25, 61, 232, 236, 330, 377). Някои автори посочват по-висок процент на MetC сред градското население (111, 227), но други наблюдения показват по-високо разпространение на синдрома при населението от селата (5). Проучванията отчитат и нарастващо разпространение на MetC в много развиващи се страни, подобно на тенденциите в западните общества (28, 271).

Съобразно данните на Българското дружество по ендокринология за епидемиологията на ендокринните заболявания в страната за периода 2006–2012 г. разпространението на MetC въз-

лиза на 35.7% (5). Процентът е значимо по-висок сред мъжете (40.9%) спрямо жените (31.1%). Най-засегнатата възрастова група е > 60-годишна възраст (53%), следвана от лицата на възраст 45–59 г. (43.3%). Най-ниска е честотата (20.8%) във възрастовата група между 20 и 44 г. Отчетена е и значима разлика в разпространението на МетС според местоживеенето. Сред селското население честотата е по-висока в сравнение с големия град (43% спрямо 31.8%), което се отдава на факта, че в българските села населението е по-възрастно, с по-ниско образователно ниво и с по-ниски доходи. Тези факти са в съответствие с констатациите за евентуална връзка между социално-икономическия статус на отделните индивиди и МетС.

Безспорен е фактът, че рискът за развитие на МетС, както при остеопорозата, се повишава с напредване на възрастта. Във връзка с това икономическият товар на двата здравословни проблема ще нараства в бъдеще поради очакваното нарастване на продължителността на живот и увеличаване на дела на възрастните пациенти. Ясно е, че компонентите на синдрома се отразяват неблагоприятно на сърдечносъдовата система. Малко се знае обаче за факторите, които определят евентуални връзки между костното здраве и МетС.

### **3. Кост и метаболитен синдром**

За потенциалните връзки между МетС и костното здраве се говори отдавна, но резултатите от многобройните клинични проучвания са противоречиви. Някои от епидемиологичните проучвания сред хора посочват положителни връзки, други отчитат отрицателни асоциации, а трети не откриват сигнификантни зависимости между костта и МетС (380). Смята се, че изявените в различна степен компоненти на синдрома при отделните индивиди могат да допринесат за тези несъответни резултати. От друга страна, остава неясно дали пациентите с МетС имат повишен или понижен фрактурен риск.

Kinjo и съавт. (2007) например оценяват 8149 лица на възраст  $\geq 20$  години и установяват, че индивидите с МетС, които са 22% от наблюдаваната извадка, имат по-високо ниво на КМП на ниво бедрена шийка ( $0.86 \text{ g/cm}^2$ ), спрямо контролната група без МетС ( $0.80 \text{ g/cm}^2$ ) (193). Техните резултати показват, че по-високата КМП при случаите с МетС се определя най-вече от абдоминалното затлъстяване, но откриват и че с нарастването на броя на компонентите на МетС се наблюдава по-висока КМП (193). Alissa и съавт. (2014) също оценяват връзката между компонентите на МетС и КМП, но само сред 177 постменопаузални жени (21). Те установяват сигнификантна зависимост между КМП и ОТ. Авторите отчитат протективен ефект на МетС върху КМП, като установяват, че остеопенията и остеопорозата преобладават в по-малка степен при жените с МетС. Тази зависимост се запазва след корекция на анализа по отношение на телесното тегло (ТТ), но не и по отношение на възрастта (21). От друга страна, Lee и съавт. (2015) оценяват телесния състав и КМП чрез DEXA при 1654 мъже и 1979 жени на възраст 50–93 години и установяват, че по-високата мускулна маса и наличието на МетС са свързани с по-ниско разпространение на остеопорозата при двата пола (208). Chin и съавт. (2020) също установяват положителна връзка между МетС и КМП при оценка на 400 лица на възраст  $\geq 40$  години. Допълнително се уточнява, че тази връзка е медирана предимно от ИТМ и свързаното с него по-голямо механично натоварване на костите. Въпреки това абдоминалното затлъстяване, оценено чрез ОТ, се асоциира отрицателно с КМП. От друга страна, нивата на триглицеридите (TG) се асоциират положително с остеопорозата. Изводът на авторите е, че МетС не е водещ рисков фактор за остеопороза, но подчертават необходимостта от превантивни мерки срещу затлъстяването с оглед подобряване на костното здраве (76).

Други проучвания отбелязват отрицателна връзка между MetC и костното здраве. В анализ от 2007 г. с включени 417 мъже (средна възраст  $74.2 \pm 9.7$  г.) и 671 жени (средна възраст  $74.4 \pm 10.9$  г.) от кавказката раса се отчита, че 23.5% от мъжете и 18.2% от жените имат MetC. Установява се, че честотата на остеопоротичните неverteбрални фрактури е значително по-висока при жените с MetC, но не и при мъжете. Допълнително се отбелязва, че след корекция на анализа спрямо ИТМ и при двата пола MetC се свързва с по-ниска КМП на ниво бедро в сравнение с лицата без MetC. Тези изводи предполагат, че MetC може да бъде рисков фактор за остеопоротична фрактура (366). Аналогични са резултатите на Kim и съавт. (2010), които оценяват 1780 възрастни мъже и 1108 жени в постменопаузална възраст. Те установяват, че лицата с MetC имат по-ниска КМП на ниво бедрена шийка в сравнение с лицата без MetC. Сред всички компоненти на MetC ОТ се отчита като най-значителния отрицателен предиктор за КМП (189). От друга страна, в проучването на Hwang и Choi (2010), което включва 2548 жени на възраст  $> 18$  г., се установява, че КМП на ниво прешлени е по-ниска при наличие на MetC. Допълнително се уточнява, че КМП на прешлените намалява с увеличаване на броя на компонентите на MetC (158). Аналогични са резултатите на Jeon и съавт. (2011). Те оценяват КМП на ниво лумбални прешлени и бедрена шийка при 2265 жени, 1234 в пременопаузална възраст и 931 в постменопаузална възраст, които са със и без MetC, и установяват, че MetC негативно корелира с КМП на ниво лумбални прешлени и бедрена шийка при постменопаузалната група, както и с КМП на ниво лумбални прешлени в пременопаузалната група (158). Авторите определят като независими фактори за КМП на ниво бедрена шийка в пременопаузалната група ОТ и диастолното артериално налягане (ДАН). В постменопаузалната група като независими фактори за КМП се отбелязват С-реактивният протеин (CRP) и ДАН (158). Нещо повече, в проучване на Wang и съавт. (2014) с оценени 9930 лица на възраст  $\geq 40$  г. се наблюдава по-голяма честота на остеопоротични фрактури сред жените с MetC, но не и сред мъжете (368).

От друга страна, Abouqazzak и съавт. (2016) оценяват 170 жени на средна възраст 58.98 г. и не откриват разлика в КМП на ниво лумбални прешлени и бедрена шийка при постменопаузалните жени, независимо от наличието или липсата на MetC (8). Те установяват обаче, че по-голямата ОТ сигнификантно корелира с по-ниска КМП на ниво лумбални прешлени (8). В същото проучване е отчетена и позитивна корелация между нивото на TG и КМП на бедро (8).

В обзорна статия на Chin и съавт. (2020) се подчертава сложната връзка между MetC и КМП. Авторите уточняват, че асоциацията изглежда пренебрежимо малка или отрицателна след съобразяване на ефектите от механично натоварване, опосредствани от ИТМ. Става ясно обаче, че подобряването на метаболитния профил на пациентите с някои медикаменти може потенциално да доведе до намаляване на негативните ефекти върху КМП. Въпреки това, прекомерната загуба на тегло може да навреди на костта. От друга страна, комбинацията от физическото натоварване и ограничаване на калорийния прием може да допринесе за намаляване на мастната тъкан, като същевременно запазва мускулната и костната маса. По този начин балансираният контрол на MetC може да бъде от полза не само за сърдечносъдовата система, но и за костната система (76).

Въпреки че връзката между MetC и остеопорозата е добре документирана в много от проучванията, трябва да се обърне внимание на някои техни ограничения. Първо, тези кохортни проучвания са проведени сред определени популации и обобщаването на заключенията за други популации би било трудно. Второ, оценката на КМП се извършва само на определено скелетно място, а връзката между MetC и КМП може да се различава в различните зони. На трето място, причинно-следствената връзка между MetC и ниската КМП не може да бъде оце-



нена в срезовите проучвания, тъй като за тази цел са по-подходящи лонгитудиналните наблюдения (380).

### **3.1. Кост и висцерална мастна тъкан**

Обсъжда се, че ИТМ би могъл да е положително свързан с КМП, тъй като теглото осигурява механично натоварване на костите, което от своя страна води до стимулиране на *костното формиране*. Допълнително се коментира, че повишеното количество висцерална мастна тъкан и някои хормонални промени, свързани с нея, могат да имат благоприятен ефект срещу прекомерната *костна загуба* при стареене. Независимо от това, през последните години се натрупват все повече данни за негативна връзка между абдоминалното затлъстяване и костното здраве.

#### **3.1.1. Висцерална мастна тъкан и костна минерална плътност**

Няколко проучвания подкрепят защитната роля на абдоминалното затлъстяване върху КМП на ниво лумбални прешлени (146), цяло бедро (146, 188) и бедрена шийка (146). Висцералната мастна тъкан може да повлияе благоприятно на костната обмяна чрез стимулиране на остеобластната активност и инхибиране на костната резорбция посредством свързаните с адипоцитите хормони (лептин, естроген, адипонектин) и растежни фактори (296). В подкрепа на тези твърдения са и резултатите от проучвания, които показват, че при жените с по-нисък ИТМ има по-голям риск за развитие на остеопороза и за настъпване на остеопорозни фрактури в областта на горната част на ръката, предмишницата и глезена (93). Освен това е наблюдавано, че промените в ТТ също имат влияние върху степента на костна загуба (160). Установено е, че „много слабите“ жени (ИТМ < 18.5 kg/m<sup>2</sup>) по-бързо губят костна маса (0.8% годишно) от жените със стабилно ТТ, докато жените, чието ТТ се увеличава с времето, не губят значително костна маса (0.1% годишно) (259, 224). Коментира се, че загубата на тегло често се свързва с намаляване на КМП поради дисбаланс между костната резорбция и костното формиране, а това е предпоставка за повишаване на фрактурния риск (160). Обсъжда се, че неблагоприятните ефекти от редуцията на тегло върху костното здраве могат да се дължат на механичните изменения, предизвикани от отбременяване на скелета поради загубата на тегло, както и на настъпващите хормонални промени (160). Промените в хранителните навици също повлияват костната плътност. Недостатъчният прием на калций и витамин D по време на калорийните ограничения например може допълнително да засили костната резорбция (160).

Литературните данни за връзката между затлъстяването и костното здраве като цяло остават разнопосочни. Една от причините за тези противоречия вероятно се дължи на съпоставката на костното здраве с различни параметри – ИТМ в едни проучвания, количество мастна тъкан в други или ТТ в трети (44). Повечето проучвания, оценяващи затлъстяването чрез ИТМ, установяват, че то се свързва положително с костната маса, тъй като хората с по-висок ИТМ обикновено имат по-висока КМП (107). Твърдението, че висцералната мастна тъкан възпрепятства загубата на КМП и развитието на остеопороза, все пак през последните години търпи критики. Въпреки това възможните механизми, чрез които абдоминалното затлъстяване медира вредни въздействия върху костите, не са напълно изяснени. Все пак висцералната мастна тъкан се свързва с атерогенна дислипидемия, ИР и нискостепенно възпаление, които могат да се отразят неблагоприятно върху костното здраве. В проучването на Vijelic и съавт. (2016) обаче не е уста-

новена корелация ( $p = 0.727$ ) между ИТМ и остеопорозата при сравнение между постменопаузални жени с остеопороза ( $n = 100$ ) и контролна група постменопаузални жени без остеопороза ( $n = 100$ ) (42). От друга страна, Lee и съавт. (2019) оценяват 594 жени в постменопаузална възраст и намират, че абдоминалното затлъстяване, дефинирано като ОТ, коригирана спрямо ИТМ, има неутрален ефект върху КМП при жени в постменопаузална възраст (210). Sharma и съавт. (2020) обаче установяват, че висцералната мастна тъкан, оценена чрез DEXA, е отрицателен предиктор за КМП при жени в постменопаузална възраст след коригиран анализ спрямо ИТМ (323).

### **3.1.2. Висцерална мастна тъкан и костна здравина**

Известно е, че здравината на костта се определя от нейните количествени и качествени характеристики. Количеството костна маса, КМП и степента на костна обмяна са важни детерминанти на костната здравина. Тя обаче се определя и от размера на костта, костната геометрия и костната микроархитектура. Коментира се, че затлъстяването може да има отрицателен ефект върху качеството на костта, въпреки нормалните стойности на КМП, измерена с DEXA (59, 246). В съответствие с това са и резултатите от проучвания, оценяващи абдоминалната мастна тъкан чрез компютърна томография. Те показват, че висцералната мастна тъкан се свързва с лоша костна микроархитектоника и намалена костна здравина, дори когато ИТМ е в рамките на нормата (83 Gilsanz и съавт. (2009) потвърждават например в своето проучване наличието на отрицателна връзка между висцералната мастна тъкан и костната геометрия (125). Kim и съавт. (2012) аналогично установяват, че висцералната мастна тъкан има вредно въздействие върху микроархитектониката на лумбалните прешлени при жени в постменопаузална възраст (190). Друго проучване, проведено сред лица на средна възраст от Zhang и съавт. (2015), показва също обратна връзка между висцералната мастна тъкан и костната тъкан, независимо от възрастта, пола и ИТМ. Освен това тази отрицателна връзка е наблюдавана както за трабекуларния, така и за кортикалния компартмент (400).

Все пак са налице и проучвания, които свързват по-голямото количество висцерална мастна тъкан не само с по-висока КМП, но и с подобрена костна микроархитектоника (222). Когато обаче тези асоциации се адаптират към ИТМ, връзката между висцералната мастна тъкан и костната микроархитектоника вече не е значима, което предполага, че ефектите на висцералната мастна тъкан върху скелета са медирирани от механичното натоварване (т.е тегло), а не от метаболитните ефекти на висцералната мастна тъкан.

### **3.1.3. Висцерална мастна тъкан и костна обмяна**

Значителни противоречия съществуват в литературата за ефекта на затлъстяването върху костния метаболизъм. Някои изследователи доказват, че по-голямото количество абдоминална мастна тъкан е свързано с по-ниски нива на маркерите за костно формиране и намалени нива на инсулиноподобния растежен фактор-1 (IGF-1) при жени в пременопаузална възраст (83, 52), както и с намалени нива на растежния хормон и тестостерона при мъже (51). От друга страна, при жени в постменопаузална възраст обикновено се наблюдава по-високо ниво на костен обмен поради естрогеновия дефицит, като степента на костна резорбция се увеличава със 79–97% и превишава тази на костното формиране (121). Sharma и съавт. (2020) установяват все пак, че жени със затлъстяване в постменопаузална възраст имат потиснат костен обмен с намалени нива както на серумния маркер за костно разграждане С-терминален пептид, осво-

бодени от тип 1 колаген (СТх), така и на маркера за костно формиране остеокалцин (ОС) (323). Те уточняват, че само нивата на висцералната мастна тъкан определят по-ниския костен обмен, независимо от установените повишени серумни нива на паратиреоидния хормон (ПТХ). От друга страна, Ibrahim и съавт. (2011) намират, че в постменопаузална възраст жени с по-висок ИТМ ( $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) имат значително по-високи нива на уринния маркер за костна резорбция СТх и по-ниска КМП на ниво бедро и прешлени в сравнение с по-слаби жени (ИТМ  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) (159).

### 3.1.4. Висцерална мастна тъкан и фрактурен риск

Противоречиви са и резултатите за ефекта на затлъстяването върху риска от фрактури. Много изследователи подкрепят твърдението, че фрактурният риск при затлъстяване не е нисък. Редица проучвания доказват, че по-голямото количество обща и регионална мастна маса е свързано с по-висок риск от фрактури на някои специфични скелетни места (39, 84, 175, 289). Освен това, метаанализи на проспективни проучвания показват, че увеличаването на съотношението талия-ханш с 0.1 единици увеличава риска от фрактура на тазобедрената става с 3% (218), т.е. по-голямото количество висцерална мастна тъкан е свързано с по-висок риск от фрактура на тазобедрената става. Значителен процент от фрактурите се случват точно при затлъстели жени поради структурните им особености и механизма на нараняванията, при които настъпват счупванията (266). Обяснение за тези неблагоприятни ефекти на висцералната мастна тъкан върху костта може да се търси в съпътстващите дислипидемия и ИР, които предразполагат към повишен оксидативен стрес и увеличаване на нивата на проинфламаторните цитокини. Известно е, че проинфламаторните цитокини стимулират експресията на RANKL, с което повишават костната резорбция и предразполагат към намаляване на КМП и развитие на остеопороза (153, 177, 333). Независимо от това, натрупването на допълнителни доказателства, показващи ефекта на затлъстяването върху риска от фрактури при нарастващата популация на възрастни пациенти със затлъстяване, трябва да се счита за клиничен приоритет.

Нарастващите познания за системните хормонални и хуморални промени при затлъстяване, както и на ниво костно-мозъчен компартмент вероятно ще доведат до по-точни разбирания за връзката между висцерална мастната тъкан и костното здраве.

### 3.1.5. Хормонални промени при затлъстяване

Затлъстяването се свързва с по-високи нива на циркулиращите **естрогени**, които се получават в резултат на повишена ароматизация на андростендиона, поради високата експресия на ароматаза в бялата мастна тъкан (307). Това по-високо ниво на естрогени може частично да намали загубата на костна маса при жени със затлъстяване в постменопаузална възраст. От друга страна обаче, нивата на циркулиращия **25-хидрокси витамин D (25(OH)D)** са по-ниски при затлъстелите в сравнение със слабите индивиди. Това се обяснява до голяма степен с обемната дилуция на витамина в мастната тъкан, което води до потенциални негативни последици за костното здраве (100, 321, 381). По този повод суплементацията с витамин D обикновено се налага да бъде по-голяма, за да компенсира по-ниската серумна концентрация на 25(OH)D при индивиди със затлъстяване (100). От друга страна, при умерените режими за отслабване се наблюдава повишаване на нивото на витамин D при лицата с наднормено тегло или затлъстяване (321). Освен това наблюденията показват, че и **ПТХ** е пряко свързан с мастната маса (284), въпреки че механизмите, отговорни за тази връзка, са по-малко ясни. Вероятно наблюда-

даваните по-високи нива на ПТХ при затлъстяване се определят от по-ниското циркулиращо ниво на 25(OH)D при тези индивиди. Ясно е, че ПТХ може да промени костите, тъй като влияе върху метаболизма на калция и секрецията на провъзпалителни цитокини (284). Известно е също, че ефектът на хормона е по-голям върху кортикалния компартмент (344, 69). При затлъстяване се увеличава секрецията и на анаболни панкреатични хормони като **инсулин**, **амилин** и **прептин**, които от своя страна могат да повлияят върху костното здраве (82, 126, 182). Точните механизми, чрез които тези пептиди влияят върху костта, остават все пак недоизяснени. Обсервационни проучвания намират например обратна връзка между ИР и костната здравина при условия на хиперинсулинемия (339). От друга страна се твърди, че инфузията на амилин може да повлияе върху остеобластната активност, но се предполага, че ефектът му отслабва в условия на ИР (135). Като цяло ролята на амилина и прептина е слабо проучена. Независимо от това, при затлъстелите индивиди с ИР и хиперинсулинемия анаболният ефект на панкреатичните хормони може да бъде по-слабо изявен и да обясни, поне частично, по-високите нива на фрактури при пациенти със затлъстяване и T23Д (322).

### 3.1.6. Ендокринни фактори, свързани с мастната тъкан

Ролята на адипокините, по-специално лептина и адипонектина, върху костния метаболизъм е изследвана в проучвания при животни и хора (24, 34, 102, 250, 251). **Лептинът**, който е пептиден хормон, секретирани от бялата мастна тъкан, действа върху мозъка, като контролира приема на храна и енергийния метаболизъм. С напредване на възрастта при липса на затлъстяване се наблюдава по-голяма чувствителност към лептина. Ефектите му върху костната тъкан обаче са противоречиви. Данни от *in vitro* изследвания подкрепят положителния ефект на лептина върху остеобластите. Установено е, че този пептид стимулира пролиферацията и диференциацията на кост-формиращите клетки, като същевременно инхибира остеокластогенезата. Тези резултати са подкрепени и при *in vivo* експерименти с опитни животни (34, 24). От друга страна обаче, експерименталните постановки предполагат, че лептинът регулира костния метаболизъм и чрез ефектите си върху централната нервна система, като потиска костното формиране и същевременно увеличава костната резорбция (250). Екстраполирането на тези открития върху хора е предизвикателство, тъй като индуцираните с диета затлъстяване и хиперлептинемия са придружени от лептинова резистентност, но загуба на костна маса поради високите нива на лептин при затлъстели индивиди не се наблюдава (255). Освен това, обсервационни проучвания показват, че няма пряка връзка между лептина, костната маса, маркерите на костния обмен и риска от фрактури при хората (30). Циркулиращият **адипонектин**, друг хормон, произвеждан от адипоцитите, е по-нисък при затлъстяване и се увеличава с напредване на възрастта (176). Адипонектинът стимулира остеобластните рецептори и повишава остеобластогенезата. От друга страна се наблюдава индиректно инхибиране на остеокластогенезата (41). В 12-месечно лонгитудинално проучване, проведено при физически активни възрастни жени, е установено обаче, че по-високите нива на адипонектин са свързани с по-голяма костна загуба на ниво лумбални прешлени (179). Освен това е установено, че серумният адипонектин е значително по-висок при жени с наднормено тегло и фрактури в сравнение с жени без фрактури (30), което показва, че адипонектинът може да бъде биомаркер за фрактурен риск (24, 30, 176). Идентифицирани са няколко други адипокини, които потенциално участват в развитието на сенилната остеопороза, включително резистин, висфатин, васпин и апелин (233). Връзката между тези адипокини и КМП също остава противоречива.

### 3.1.7. Възпалителни цитокини при затлъстяване

Известно е, че хроничното възпаление и повишените нива на възпалителни цитокини се свързват с повишена костна резорбция и костна загуба. Такива наблюдения има при пациенти с пародонтоза, панкреатит, възпалително заболяване на червата и ревматоиден артрит (50, 63). Нещо повече, индуцираната след МП костна загуба също е свързана с повишено производство на възпалителни цитокини, включително TNF alfa, IL-1 и IL-6 (253). От друга страна, и затлъстяването се свързва със системно и локално възпаление. Наблюдават се абнормни нива на циркулиращи възпалителни цитокини, като IL-6, моноцитен хемоатрактантен протеин-1, CRP и TNF alfa (134). Тези възпалителни цитокини изглежда модулират диференциацията на остеокластите и костната загуба. Доказано е, че остеобластите контролират набирането и активността на остеокластите чрез експресията на RANKL и OPG, а възпалителните цитокини (т.е. TNF alfa, IL-1 и IL-6) действат чрез регулиране на пътищата RANKL/RANK/OPG и стимулират активността на остеокластите и загубата на кост (187, 283).

### 3.1.8. Мастна тъкан в костния мозък

Нараства научният интерес за връзката на мастната тъкан в костния мозък при застаряващи индивиди с КМП, костната загуба, качеството на костите и фрактурния риск. Костно-мозъчната мастна тъкан има уникална хормонална и метаболитна регулация. Настъпващите в нея патологични и свързани с възрастта промени могат пряко да повлияят на костите и да предизвикат промени в тяхната здравина. От мастната тъкан в костния мозък се секретират цитокини и се произвеждат адипокини, които упражняват ендокринни и централни ефекти върху костното ремоделиране. Костно-мозъчната мастна тъкан обаче влияе и локално на диференциацията на костните клетки, което води до намален брой на остеобластите и повишена остеокластна активност (185). Експериментите *in vitro* показват, че секретираните от адипоцитите в костния мозък фактори имат липотоксичен ефект върху остеобластите (104). Освен това както остеобластите, така и адипоцитите произлизат от мезенхимните стволови клетки (MSC), а повишената адипогенеза в костния мозък допълнително компрометира намаляващата с възрастта остеобластогенеза (185, 247). Проучвания, използващи неинвазивни образни методи за оценка на мастната тъкан в костния мозък, установяват обратна връзка между костно-мозъчната мастна тъкан и КМП както при мъже, така и при жени (132, 279, 318, 324, 396). Няколко проучвания установяват и по-голямо количество костно-мозъчна мастна тъкан при пациенти с преобладаващи вертебрални фрактури (319). Малко изследвания обаче оценяват връзката между мастната тъкан в костния мозък и качеството на костите. Baum и съавт. (2012) съобщава за по-ниска трабекуларна КМП при по-голямо количество костно-мозъчна мастна тъкан както при здрави, така и при жени с Т23Д в постменопаузална възраст (36). В друго проучване, проведено сред възрастни мъже и жени, е установено, че при жени с по-голямо количество костно-мозъчна мастна тъкан е налице по-ниска трабекуларна КМП на ниво проксимален фемур, бедрена шийка и прешлени, като е отчетена и намалена вертебрална компресионна сила. Връзката между тези параметри не достига статистическа значимост при мъжете. Освен това не се установява връзка между кортикалната КМП и костно-мозъчната мастна тъкан както при мъже, така и при жени, вероятно поради по-малкото количество мастна тъкан в костния мозък на кортикалните региони (318). От друга страна, в проучване, проведено в продължение на 4 години при по-възрастни жени в постменопаузална възраст (~74 г.), е установено, че по-голямото количество костно-мозъчна мастна тъкан в областта на тазобедрената става е важен предиктор за загуба

на кост на ниво бедрена шийка (132). Различията между половете, засягащи връзката между костно-мозъчната мастна тъкан и костите, може да се дължат на по-високите нива на естроген и тестостерон при по-възрастните мъже в сравнение с жените в постменопаузална възраст и влиянието на нивата на половите хормони върху мазнините в костния мозък (319).

## **Заклучение**

Натрупващите се литературни данни показват, че затлъстелите лица не са защитени от развитие на остеопороза и последващи фрактури. Става ясно, че висцералната мастна тъкан влияе върху костния метаболизъм чрез различни механизми, които могат да бъдат допълнително засилени с напредването на възрастта. Патогенезата на фрактурите при лица със затлъстяване все още не е напълно изяснена, но проучванията показват, че положителните ефекти на ТТ върху КМП не могат да противодействат на вредните ефекти върху качеството на костта от натрупаната мастна тъкан. Освен това, един важен фактор за развитието на фрактури при затлъстели индивиди е повишеният риск от падания. От друга страна, наблюденията при по-възрастни мъже и жени, редуциращи ТТ, показват също увеличаване на риска от фрактури (205, 245, 303). Това налага да се вземат предвид факторите, които могат да смекчат загубата на костна маса в хода на програмите за отслабване при възрастни индивиди със затлъстяване. Суплементацията с калций, витамин D, протеини и други хранителни добавки, както и физическата активност в хода на отслабването могат да намалят костната загуба (303, 329, 343, 365). Въпреки това, тези фактори не могат изцяло да предотвратят загуба на костна маса при спадане на ТТ (38, 303, 329, 343, 365). Освен това съществуват противоречия за ефекта на физическата активност върху костното здраве. Някои автори доказват, че физическият капацитет и здравето на костите се подобряват с упражнения в хода на отслабване (365). Други проучвания, оценяващи редуцията на тегло, не отчитат все пак положителен ефект от двигателната активност върху загубата на КМП (38) и паданията (361).

### **3.2. Кост и инсулинова резистентност**

Добре известно е, че ИР се свързва с неблагоприятни кардиометаболитни промени (табл.Г), тъй като намалената чувствителност към хормона и съпътстващата хиперинсулинемия играят централна роля в метаболитните нарушения, свързани със затлъстяването, MetС и Т2ЗД. През последните години обаче все повече изследователи фокусират вниманието си върху връзката между костното здраве и ИР. Наблюденията показват, че тази връзка е двупосочна, но резултатите за нетния ефект на ИР и хиперинсулинемията върху скелета остават разнопосочни.

**Таблица Г.** Свързани с инсулиновата резистентност кардио-метаболични промени (модификация по 167)

Нарушена въглехидратна обмяна	– нарушена гликемия на гладно – нарушен глюкозен толеранс – тип 2 захарен диабет
Абнормен метаболизъм на пикочната киселина (ПК)	– повишена плазмена концентрация на ПК – смутен бъбречен клирънс на ПК
Дислипидемия	– повишаване на триглицеридите – намаляване на HDL-холестерола – натрупване на малки, плътни LDL-частици – постпрандиално натрупване на богати на триглицериди липопротеини
Хемодинамични промени	– активиране на симпатиковата нервна система – бъбречна задръжка на натрий – артериална хипертония (~ 50% от пациентите с хипертония са с ИР)
Протромботични фактори	– повишена експресия на инхибитора на плазминогеновия активатор–1 (PAL-1) – повишени нива на фибриноген
Повишени нива на маркерите на възпаление	– С-реактивен протеин (CRP) – левкоцити и др.
Ендотелна дисфункция	– смутена ендотел– зависима вазодилатация – повишена плазмена концентрация на асиметричен диметиларгинин – повишена плазмена концентрация на клетъчни адхезионни молекули с нарушена моноклеарна клетъчна адхезия

LDL – липопротеини с ниска плътност; HDL – липопротеини с висока плътност

### 3.2.1. Костно здраве и инсулинова резистентност

Известно е, че секретираният от остеобластите ОС, който е маркер за костно формиране, може да окаже дълбоко въздействие върху инсулиновата чувствителност, хомеостазата на глюкозата и метаболизма на мазнините (209). Приема се, че циркулиращият ОС може да опосредства ролята на костта като ендокринен орган (112), тъй като серумните му нива са свързани с параметрите за инсулинова чувствителност и нивото на секретирания инсулин. Тази връзка е наблюдавана основно при слаби индивиди. Допълнително обаче е установено, че ОС се увеличава при умерена загуба на тегло (112). Смята се, че маркерът за костно формиране индуцира експресията и секрецията на инсулин чрез директен ефект върху  $\beta$ -клетките на панкреаса, като по този начин може да подобри инсулиновата чувствителност и да смекчи значително вредните ефекти от затлъстяването (113). В съответствие с това са и резултатите от проучването на Pittas и съавт. (2009), което включва лица на възраст  $\geq 65$  г. (285). Авторите установяват, че ОС е негативно свързан с нивата на инсулина на гладно и с маркерите за ИР (285). Допълнително се отбелязва, че по-високите нива на костния маркер са свързани с по-малко повишаване на глюкозата на гладно по време на 3-годишен период на проследяване (285). От друга страна, анализ на големи интервенционални проучвания с антирезорбтивни медикаменти (алендронат, золедронат и денозумаб) не откриват промяна в нивата на кръвната глюкоза на гладно или честота на изява на Т23Д, въпреки очакваното намаляване на нивото на костна обмяна в хода на лечението на остеопорозата (387). Все пак, в ретроспективно кохортно проучване на Toulis и съавт. (2015) се установява първоначално увеличен (през първите 2.5 години), но след това (в рамките на 16-годишен период на проследяване) окончателно намален риск от развитие на

T23Д при оценка на 35 998 лица, получаващи бифосфонат, в сравнение с 126 459 индивиди, на които не е прилаган такъв медикамент (356).

Подобряването на инсулиновата хомеостаза обаче не се определя само от способността на ОС да модулира инсулиновата секреция. Допълнителна предпоставка за постигането на този ефект е контрарегулаторната способност на костта да остане чувствителна към инсулиновото действие при нарастващи нива на хормона (354).

### **3.2.2. Инсулинова резистентност и костно здраве**

Както остеобластите, така и остеокластите експресират на клетъчната си повърхност инсулинови рецептори (291, 348). Експериментални постановки доказват, че инсулиновият рецептор в остеобластите е необходим за тяхната пролиферация, оцеляване и диференциация (118). Инсулиновите сигнали в остеобластите обаче активират и продукцията на ОС, който регулира системната инсулинова чувствителност и метаболизма на глюкозата (114). В *in vitro* модели е потвърдено, че физиологичната концентрация на инсулина не само повишава скоростта на остеобластна пролиферация, но и стимулира синтеза на колаген, производството на алкална фосфатаза (АФ) и усвояването на глюкоза, като в същото време инхибира активността на остеокластите (350). От друга страна, животински модели с остеобласт-специфични делеции на инсулиновия рецептор показват намалена остеобластна диференциация и пролиферация, което води до по-нисък брой остеобласти и намалена костна маса (118). Тези данни, съчетани с установената повишена чупливост на скелета при пациенти с T13Д и инсулинов дефицит, предполагат, че инсулинът е остеоанаболен хормон (350, 263). Хипотезата за остеоанаболния ефект на инсулина е допълнително подкрепена от констатираната висока костна маса при различни хиперинсулинемични състояния (107, 92, 81, 230). Вродената липодистрофия на Berardinelli-Seip (BSCL) например, която е рядък автозомно-рецесивен синдром, се характеризира със затруднено складиране на липиди в адипоцитите, ниско съдържание на телесни мазнини, хипертриглицеридемия и стеатоза на черния дроб. Пациентите с този синдром имат по-висока ИР (НОМА index) и по-висока КМП (221). Тези открития предполагат, че периферната резистентност към инсулиновото хипогликемизиращо действие не е задължително съпроводена с резистентност към инсулина на скелетно ниво (320).

Други експериментални постановки с опитни животни обаче предполагат, че и остеобластите могат да станат резистентни към инсулиновото действие с последващо неблагоприятно въздействие върху тяхната функция (374). Едно такова проучване с опитни животни показва, че индуцираната след 12-седмична диета с високо съдържание на мазнини ИР води до нарушена остеобластна инсулинова сигнализация, смутена пролиферация и оцеляване на остеобластите, което е предпоставка за развитие на остеопороза (288). Друго експериментално проучване също демонстрира, че богатата на мазнини диета индуцира ИР в костите на опитни животни, а ИР в остеобластите допринася за развитието на системна ИР в миши модели с T23Д (375). Тези наблюдения върху животински модели предполагат, че на ниво кост също се разгръща ИР. Следователно прекъсването на инсулиновия сигнал в остеобластите при индивиди с намалена инсулинова чувствителност може да доведе до намаляване на костната маса.

Връзката между ИР и костното здраве остава несигурна според литературните данни от проведените до момента предклинични и клинични проучвания. Редица изследователи установяват, че компенсаторната хиперинсулинемия при ИР може да доведе до увеличаване на костната маса в резултат на анаболния ефект на хормона върху скелета (85). Друго възможно



обяснение за наблюдаваната по-висока КМП при ИР може да бъде намаляването на костния обмен за сметка на по-изразено понижаване на костната резорбция спрямо костното формиране. Освен чрез директните си ефекти, ИР и хиперинсулинемията обаче могат да въздействат и чрез косвени механизми върху костното здраве. Хиперинсулинемията например може да повлияе отрицателно свързването на половите хормони с глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), и следователно да доведе до повишаване на нивата на свободните фракции на половите хормони, които имат ключова роля за постигането и поддържането на по-висока костна маса (43, 97). Допълнително се коментират и синергичните ефекти на инсулина с други анаболни хормони (амилин, ПТХ, IGF-1) (85) и генетични фактори (14).

От друга страна, поради силната връзка между затлъстяването и ИР е трудно да се разграничат независимите им ефекти върху скелета. Възможно е фактори, свързани със затлъстяването, различни от ИР, като по-голямо механично натоварване, по-високо ниво на циркулиращите естрогени, произведени от висцералната мастна тъкан, и предполагаемите положителни ефекти на лептин върху костта да са отговорни за благоприятните ефекти върху скелета. При ИР и висцерално затлъстяване обаче се повишават нивата на провъзпалителните цитокини IL-6 и TNF alfa, които могат да предизвикат загуба на костна тъкан чрез стимулиране на активността на остеокластите (63, 306). Освен това настъпващите допълнително промени в нивата на липидите при ИР и затлъстяване също могат да се отразят върху КМП.

### **3.2.3. Инсулинова резистентност и костна обмяна**

Смята се, че костната обмяна се потиска при ИР, независимо от затлъстяването и количеството телесни мазнини. Въпреки това наблюдаваната връзка може да бъде насърчена от висцералната мастна тъкан. Tonks и съавт. (2017) например търсят независимия ефект на ИР върху костната обмяна, като оценяват нивата на маркерите за костно формиране (N-терминален пропептид на проколаген тип 1 (P1NP), ОС) и костна резорбция (кръстосано свързаният N-терминален пептид, освободени от тип 1 колаген (NTx) и СТх) при индивиди с наднормено тегло и затлъстяване, които са с ИР или със запазена инсулинова чувствителност, и ги сравняват с нивата на костните маркери при слаби индивиди със запазена инсулинова чувствителност и при индивиди с Т2ЗД (354). Те откриват, че ОС (маркер за остеобластна функция) и СТх (маркер за остеокластна функция) са негативно свързани с висцералната мастна тъкан. Авторите уточняват, че висцералното затлъстяване или ОТ обуславят между 15% и 23% от вариациите на изходните нива на ОС и СТх. Те установяват обаче, че и нивата на инсулина на гладно също са негативно свързани с нивата на ОС и СТх, но предполагат, че ефектът на хормона върху костните маркери поне отчасти е медиран от висцералната мастна тъкан (354). Наблюденията при остра супрафизиологична експозиция на инсулин по време на хиперинсулинемичен еугликемичен кламп тест в проучването на Tonks и съавт. показват, че нивата на ОС и СТх намаляват при индивиди със запазена инсулинова чувствителност, независимо от количеството мастна тъкан. От многовариантния анализ се установява, че по-голямата инсулинова чувствителност предполага по-голямо понижаване на нивата на ОС и СТх в условия на хиперинсулинемия. При индивиди с ИР обаче не се наблюдава допълнителна супресия на нивата на ОС и СТх, което означава, че концентрациите на костните маркери са максимално или почти максимално супресирани при намалена инсулинова чувствителност. В заключение авторите приемат по-ниското ниво на ОС като сурогатен маркер за ИР и по-високи изходни нива на инсулин (354).

### **3.2.4. Инсулинова резистентност и костна минерална плътност**

Няколко големи популационни проучвания установяват, че циркулиращите инсулинови нива или ИР са положително свързани с КМП при лица без или със Т2ЗД (31, 320, 97, 340). Допълнително в някои проучвания се наблюдава положителна асоциация между циркулиращите инсулинови нива и КМП, независимо от ИТМ (9, 31, 295, 340). Това предполага, че ефектите на ИР върху костта могат да бъдат медиирани независимо от ТТ. Reid и съавт. (1993) например оценяват 53 жени в постменопаузална възраст и установяват положителна връзка между обемната КМП и нивата на циркулиращия инсулин независимо от количеството мастна тъкан и ТТ (295). Аналогични са резултатите на Abrahamsen и съавт. (2000), които откриват, че ИР, оценена чрез интравенозен глюкозен толерантен тест, положително корелира с КМП независимо от ИТМ при мъже без ЗД (9). Независимо че определената чрез DEXA КМП обикновено демонстрира значима положителна връзка с нивата на циркулиращия инсулин (31, 340, 136) или НОМА index (339, 97), тази зависимост намалява или се загубва след съобразяване на ТТ в редица проучвания (339, 97, 256, 136), което означава, че ИР може да повлияе КМП чрез косвени фактори (напр. телесно тегло). Napoli и съавт. (2019) например установяват, че КМП се увеличава с увеличаване на НОМА index (256). Тази положителна асоциация между ИР и КМП обаче губи своята значимост след съобразяване на ИТМ, което предполага, че връзката се повлиява от телесния размер. Въпреки това се предполага наличието на директен положителен ефект на ИР върху КМП, който може да се насложи към положителния ефект на механичното натоварване върху скелета при по-голямо ТТ.

От друга страна, някои проучвания показват липса на връзка (163) или дори обратна връзка между ИР и КМП (326). Choo и съавт. (2017) например оценяват КМП на 2 750 индивиди на възраст между 25 и 35 години, които се очаква да имат близка до пиковата костна маса, и установяват, че ИР, определена чрез НОМА index и нивата на инсулина на гладно, са значимо и независимо негативно свързани с КМП на ниво цяло бедро, бедрена шийка, фемурален трохантер, фемурален интертерохантер и лумбални прешлени (80). Възможно е обаче ИР да компрометира костното здраве и чрез въздействия, които остават недоловими от DEXA, определяща КМП. Освен това остава неясно дали нетният ефект на ИР е благоприятен или неблагоприятен за фрактурния риск. Възможно е положителната връзка между КМП и ИР да обуславя намаляване на риска от фрактури. При индивиди с изявен Т2ЗД обаче се наблюдава по-голям фрактурен риск въпреки по-високата КМП.

### **3.2.5. Инсулинова резистентност и костна здравина**

Srikanthan и съавт. (2014) уточняват, че по-високата ИР, оценена чрез НОМА index, се свързва с по-ниска устойчивост на бедрената шийка към натоварване. Това означава, че ИР и по-специално хиперинсулинемията могат да повлияят отрицателно здравината на костта (339). Освен това Iki и съавт. (2017) установяват обратна корелационна зависимост между НОМА index и трабекуларния костен скор след съобразяване на ИТМ и КМП (161). От друга страна, Shanbhogue и съавт. (2016) оценяват ефекта на ИР върху костната геометрия, микроархитектониката и обемната КМП при 146 постменопаузални жени, които са без установен ЗД. Резултатите показват, че по-високата ИР, оценена чрез НОМА index, е свързана с по-голяма обемна КМП и като цяло с благоприятна костна микроархитектоника, независимо от ТТ (320). Асоциацията между ИР и костната микроархитектоника се запазва след като се съобразят множество потенциали ковариации, включително продължителността на постменопаузалния период

и използването на ледикаменти, за които е известно, че засягат метаболизма на костите. Това предполага, че наличието на ИР може отчасти да предпази от загуба на костна тъкан при естрогенов дефицит или в хода на стареенето и да допринесе за по-висока костна маса и по-голяма обемна КМП в трабекуларния компартмент при хора с Т23Д (58, 230, 243). Откритата обаче обратна връзка между ИР и периосталната обиколка на дисталния радиус и тибията в проучването на Shanbhogue и съавт. предполага по-малък костен размер при жени с по-висока ИР. Това е изненадващо откритие, ако се приеме, че инсулинът има пряк анаболен ефект върху костта (320), който се очаква да доведе до увеличаване на костния размер чрез повишена периостална апозиция (186). Отрицателният ефект на по-малкия костен размер може да противостои на предимствата, свързани с по-високата костна плътност и по-добрата микроархитектоника, наблюдавани при по-висока ИР. В друго популационно проучване, проведено от Yang и съавт. (2018) при жени в постменопаузална възраст без ЗД, аналогично се установява, че ИР се свързва допълнително с по-нисък костен обем, особено на ниво кортикален компартмент, по-ниска прогнозна кортикална дебелина и по-висока кортикална обемна КМП. Освен това по-високата ИР се свързва с по-нисък индекс за костна здравина, определена чрез количествена компютърна томография (QCT). Асоциацията на високата ИР с нисък костен обем и нисък индекс на костна сила на ниво бедрена шийка остава независима дори след съобразяване на възраст, ТТ, ръст, физическа активност, ниво на витамин D и ниво на CRP (387). Тези открития съответстват на резултатите от няколко други проучвания, които показват връзка между ИР и по-малък размер на костите в лумбалната част на гръбначния стълб, тибията или проксималния фемур (320, 341, 362). Следователно отрицателният ефект на по-ниския костен обем, водещ до по-нисък индекс за костна здравина, може да неутрализира благоприятния ефект от по-високата обемна КМП, свързана с ИР. Това би могло отчасти да допринесе за повишена склонност към бъдещи фрактури.

За обратната връзка между ИР и костния обем могат да бъдат изтъкнати няколко механизма. Излишната телесна мазнина и по-специално излишната висцерална мастна тъкан се свързва отрицателно с площта на напречното сечение на бедрената кост и с кортикалния костен компартмент при млади жени в пременопаузална възраст и затлъстели мъже (51, 125, 110). Нарушената секреция на адипокини, повишените нива на възпалителни цитокини и намалените нива на витамин D могат да допринесат за лошата костна геометрия, като всички те са свързани с излишък на телесни мазнини и ИР (362). Механичното натоварване, генерирано от мускулите, също играе важна роля за костната геометрия (116, 207). Известно е, че функцията на мускулите и мускулният размер са отрицателно свързани с ИР, дори при индивиди без Т23Д (212). В проучването на Yang и съавт. обаче силата на негативната връзка между НОМА index и обема на костите намалява, но не е напълно загубена след допълнителна съобразяване на ОТ и обиколка на бедро (като заместители на мастната и мускулната маса), физическа активност, ниво на витамин D и CRP (387). Следователно връзката между ИР и ниския обем на костите може да не бъде напълно опосредствана от индиректни ефекти, свързани с излишната мастна маса и намалената мускулна маса.

Данните за нисък кортикален обем на фона на висока кортикална обемна КМП при жени с висок НОМА index изглеждат противоречиви. Основа за интерпретация на тези несъответствия дават наблюденията при пациенти с анорексия невроза. Установено е, че при такива индивиди енергийният дефицит е отговорен до голяма степен за намаляване на размера на костите, докато дефицитът на естрогени определя основно намалената обемна КМП. Въз основа на тези констатации се предполага, че периосталната апозиция е нарушена главно при смутена

инсулинова сигнализация в остеобластите, което води до по-нисък кортикален костен обем. От друга страна обаче, повишените естрогенови нива, свързани с по-голямото количество висцерална мастна тъкан и повишеното механично натоварване, обусловено от по-голямото ТТ, могат да окажат благоприятно влияние върху обемната КМП, вероятно чрез понижаване на скоростта на костна обмяна (181, 345). Въпреки че точната връзка между ИР и кортикалното увреждане все още не е напълно изяснена, проучвания в детска и юношеска възраст предполагат, че нарушеното кортикално развитие се дължи на промените в нивата на IGF-1, които се развиват на фона на ИР (191, 192). В съответствие с тези констатации са и наблюдаваните нарушения в субпериосталната експанзия, в комбинация с нарушена ендостална апозиция и липса на адаптивна реакция към механично натоварване при животински модели с дефицит на IGF-1 (384).

### **3.2.6. Инсулинова резистентност и фрактурен риск**

Редица клинични проучвания и мета-анализи потвърждават наличието на повишен фрактурен риск при пациенти с Т2ЗД (48, 169, 194, 226, 257, 342), независимо от КМП. Използването на триизмерно изображение с висока резолюция за изследване на ефектите на ИР върху костната микроархитектоника при оценка на пациенти с Т2ЗД предполага, че увеличаването на кортикалната порьозност може да обясни повишаването на риска от фрактури сред тези индивиди (58, 363, 398). Повечето от тези проучвания установяват добре съхранен като цяло (278, 327, 398) и дори превъзхождащ трабекуларен компартмент (58). Остава обаче отворен въпросът дали рискът от фрактури е повишен при условие на ИР без изявен ЗД. Някои изследователи откриват, че при лица с предиабет, след съобразяване на ИТМ и/или КМП, се наблюдава по-нисък риск от фрактури (94, 154). Други изследователи не установяват статистически значима разлика във фрактурния риск сред тези индивиди, въпреки че отделни поданализи предполагат повишен риск (226, 257). Napoli и съавт. (2019) например оценяват връзката между ИР и фрактурния риск при възрастни лица без ЗД. Авторите установяват, че по-високият НОМА index се свързва с по-нисък риск от фрактури. Тази зависимост обаче се загубва след корекция на анализа съобразно ИТМ и КМП, което предполага, че обратната връзка се обяснява с по-високата КМП и по-големия ИТМ, свързани с ИР (256). Допълнителна информация за ефекта на ИР върху риска от фрактури може да се извлече от проучванията, които оценяват MetС, чиято основна характеристика е ИР. Метаанализ на пет проспективни проучвания показва, че MetС се свързва със сигнификантно по-нисък риск от фрактури (388). Когато този анализ обаче е ограничен върху четири от проучванията, асоциацията губи своята статистическа значимост при съобразяване на ИТМ. Само едно проучване в този метаанализ показва, че MetС е свързан с по-нисък риск от фрактури, независими от КМП (346, 388).

Предполага се обаче, че ИР може да повлияе фрактурния риск и чрез допълнителни ефекти върху качествените характеристики на костта. Освен това ИР може да увеличи риска от фрактури, независимо от ИТМ и КМП, тъй като са налице предпоставки за повишена честота на паданията. Съществуват например доказателства, че при ИР се наблюдава по-ниска скелетна мускулна маса (20, 211) и по-ниска мускулна сила (7, 33), които обуславят по-голяма нестабилност.

## Заклучение

Точните механизми, определящи ролята на инсулина в костната хомеостаза, остават неясни, както и въпросът дали костните клетки също развиват резистентност към действието на инсулина, подобно на мускулните и мастните клетки.

Разнопосочните резултати за връзката между ИР и костното здраве се дължат вероятно на хетерогенността на различните проучвани популации, по-специално разлики във възраст (136, 339), етническа принадлежност (136, 163, 339), пол, менопаузален статус (136, 163, 339). Допълнителна хетерогенност в някои от проучванията се създава и от включването на индивиди със ЗД, приемащи антидиабетни медикаменти (163, 326, 339, 340). Ясно е, че с развитието и прогресията на Т2ЗД се разгръщат допълнителни негативни фактори, които предразполагат към намаляване на костната маса и влошаване на костната микроархитектоника. Такива фактори могат да бъдат относителния спад на хиперинсулинемията, хроничната хипергликемия, натрупването на крайни продукти на неензимното гликиране, оксидативният стрес и развитието на хронични усложнения на диабета. Не трябва да се пропускат и ефектите на антидиабетните медикаменти върху костния метаболизъм. Някои от тях (напр. тиазолидиндионите) могат да доведат до костна загуба и повишен фрактурен риск (308). Други известни антидиабетни медикаменти (напр. метформин, рецепторни агонисти на глюкагоно-подобния пептид-1) обаче се свързват с благоприятни скелетни ефекти (248, 402).

Противоречивите литературни данни за връзката между ИР и костното здраве безспорно налагат провеждането на допълнителни проучвания за изясняване на независимия ефект на ИР и съпътстващата я хиперинсулинемия върху костното здраве при липса на изявен ЗД. Тези бъдещи проучвания следва да включват комплексен анализ на количествените и качествените скелетни параметри при подрастващи индивиди, при лица в зряла и напреднала възраст.

### 3.3. Кост и липиди

Известно е, че липидите имат отношение към скелетния метаболизъм и костното здраве. Различни проучвания установяват, че промените в липидната хомеостаза се отразяват на КМП, макар че в много от случаите резултатите са разнопосочни. Асоциацията между липидните параметри и костното здраве може да бъде директно обусловена от мевалонатния път, който има отношение не само към холестероловата биосинтеза, но също така и към активността на остеобластите и остеокластите (35). Този път допълнително обяснява общите ефекти на статините и бифосфонатите върху липидния профил и остеокластната апоптоза (57, 165) (Схема 3).

От друга страна е известно, че липопротеините обезпечават пренасянето на мастноразтворими витамини, като витамините D и K, които имат ключово значение за костния метаболизъм. Витамин D регулира серумните нива на калция и фосфора, а метаболитите му могат да повлияят експресията и секрецията на голям брой скелетни фактори, които модулират действието на витамина върху костта или имат директни ефекти върху нея. Витамин K е необходим за гама-карбоксилирането и активирането на OC (костен GLA протеин) и матриксния GLA протеин. Тези протеини регулират минералното съзряване като краен етап на костното формиране (351). Метаанализ на Fang и съавт. (2012) показва обаче, че суплементацията с витамин K няма значим ефект върху КМП на ниво гръбначен стълб или бедрена шийка (109). Нещо повече, при опитни животни с дефицит на аполипопротеин E, който участва в транспорта на LDL-холестерола (LDL-C) към периферните клетки, се установява сравнително висока КМП при недостатъчно снабдяване на остеобластите с витамин K (260).

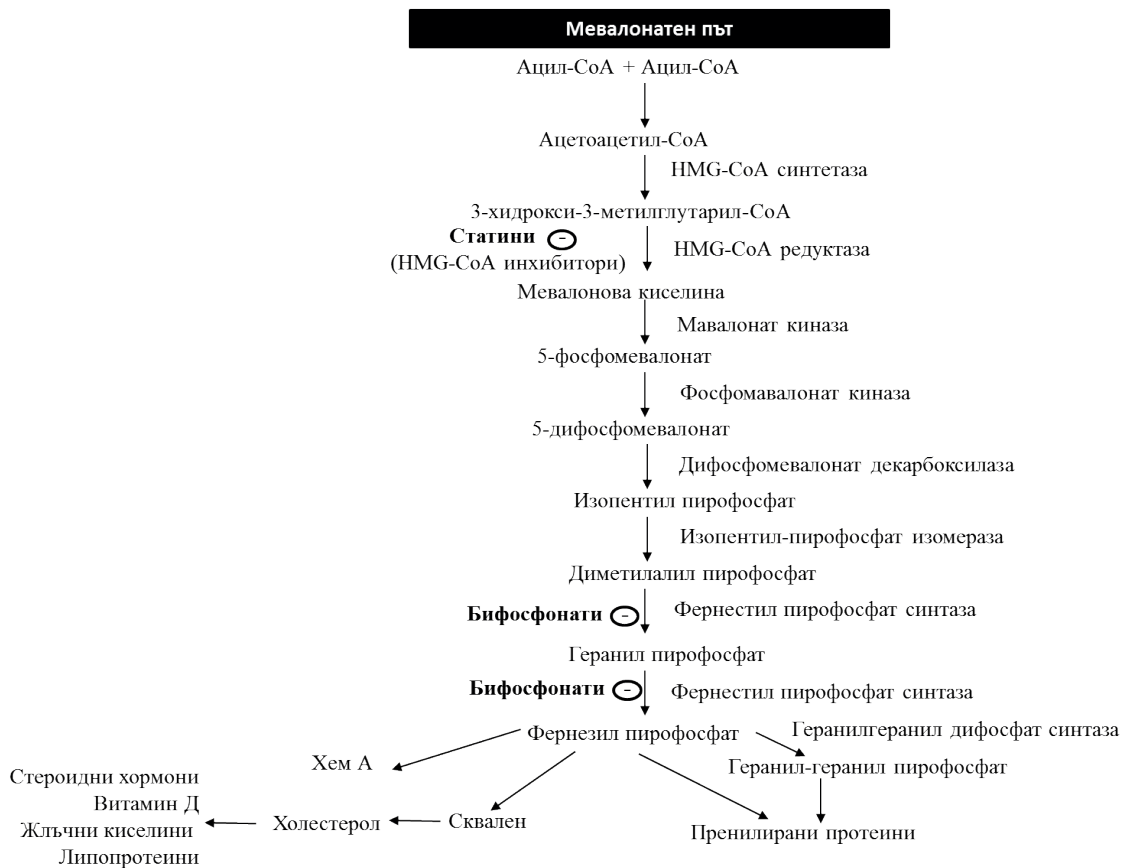


Схема 3. Мевалонатен път (Адаптация по Ishikawa и съавт. (2018))

### 3.3.1. Кост и липиден метаболизъм

Вътреклетъчната холестеролова хомеостаза е строго контролирана и зависи не само от поемането на екзогенен холестерол, но и от неговата вътреклетъчна биосинтеза *de novo*. Смята се, че физиологичните му ендогенни нива са свързани с промотиране на *остеобластната* диференциация. От друга страна, експерименталните модели с опитни животни показват, че холестеролът може и да инхибира по дозозависим начин пролиферацията и диференциацията на кост-формиращите клетки, тъй като вътреклетъчното му натрупване намалява експресията на редица остеобластни гени (397). В съответствие с това Li и съавт. (2019) установяват, че екзогенният холестерол инхибира диференциацията на кост-формиращите клетки, но физиологичните му ендогенни нива са от съществено значение за остеогенезата от стволови клетки в костен мозък. Тези наблюдения предполагат, че холестеролът има двойна роля върху остеобластите, а ефектът му върху остеогенезата е по-комплексен и не може да бъде дефиниран като „добър“ или „лош“ (216). Parhami и съавт. (2002) също отбелязват, че е необходимо базално ниво на холестеролова синтеза за превръщането MSC от костния мозък в остеобласти (274), независимо от наблюдаваните благоприятни ефекти на статините върху костното здраве при хиперлипидемия. Авторите установяват допълнително, че инхибирането *in vitro* на холестероловия биосинтетичен път на ниво 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А редуктаза (HMG-CoAR) намалява активността и експресията на АФ, както и минерализацията на костта. Тези резултати предполагат, че продуктите от биосинтетичния път на холестерола са важни за правилното развитие на MSC във функционални остеобласти и за формиране на минерализирана матрица в костта. Освен това увеличеното производство на холестеролови естери (СЕ) допъл-

нително насърчава клетъчната пролиферация и остеобластната диференциация. Тези естери имат положителни ефекти върху активността на АФ и образуването на минерализирани възли, като по този начин също стимулират MSC към остеобластната диференциация. Нещо повече, потискането на ацил-СоА:холестерол-ацилтрансферазата (АСАТ), която е основният ензим за естерификацията на свободния холестерол, намалява степента на остеогенеза. Това показва, че остеогенната потентност на холестерола се дължи най-вече на нивото на СЕ (215).

От друга страна, клетките от *остеокластната* линия имат много ниски нива на експресия на HMG-СоAR (40), която не се регулира при изчерпване на холестерола от плазмената мембрана (228). Следователно за диференциацията на остеокластите играе по-важна роля усвояването на екзогенния холестерол, отколкото биосинтезата му *de novo*. Доставка на холестерол чрез LDL-С значително повишава жизнеспособността на остеокласта, а премахването му чрез HDL-холестерола (HDL-С) индуцира остеокластна апоптоза. В съответствие с тези данни е и наблюдаваното увеличаване на костната маса при опитни животни с делеция на гена за LDL рецептора (LDL-R), който е отговорен за холестероловата ендоцитоза (228). Тази делеция е свързана с намаляване на параметрите на костната резорбция, докато параметрите на костното формиране остават непроменени. Диференциацията на прекурсорите на остеокластите, които са дефицитни на LDL-R, е значително забавена, като наблюденията показват, че клетките от тази линия съдържат по-малко ядра. Освен това размерът и продължителността на живот на зрелите остеокласти при липса на LDL-R са намалени, поради което многоядрените кост-резорбиращи клетки без LDL-R са предразположени допълнително към спонтанна апоптоза. Всички тези констатации демонстрират, че остеокластогенезата е силно зависима от екзогенния холестерол, а дефицитът на LDL-R уврежда образуването на остеокласти като намалява клетъчното сливане (228, 264).

### 3.3.2. Кост и хиперлипидемия

Липидите и липопротеини се доставят чрез циркулацията до костната тъкан и могат да се натрупват в субендотелното пространство на костните съдове, както и в съдовия ендотел. Тъй като остеобластните прогениторни клетки са предимно в съседство на субендотелното пространство, те могат да бъдат изложени на действието на абнормно натрупаните липопротеини и липиди. Отлагането на липиди в тъканите може да доведе и до дисфункция на лимфните съдове, което да намали липидния клирънс и допълнително да повиши локалната липидна концентрация. Продължителното натрупване на липидите и липопротеините в интерстициалното пространство ги излага на неензимни модификации, като окисление и гликиране. Това ги прави биологично активни и предизвиква възпалителни реакции, предразполагащи към формирането на атеросклеротични лезии (127). Освен това остеобластите също произвеждат и отделят различни липиди, включително триглицериди (TG), холестерол и фосфолипиди. Кост-формиращите клетки могат да участват в патологичната каскада и чрез освобождаване на метаболитни фактори, които допълнително да индуцират неензимно окисление на липопротеините (54). Така костта би могла да произведе свои собствени окислени липиди, което води до възпалителни промени в микросредата, ако тези липиди се натрупват за продължителен период в екстрацелуларното пространство.

Известно е, че натрупаните локално произведени окислени липиди заедно с липидите от циркулацията могат да влошат костния метаболизъм (351). Доказателствата сочат, че възпалителните биоактивни липиди индуцират загуба на костна тъкан чрез инхибиране на диферен-

цирането на остеобластите и чрез насърчаване на диференцирането на остеокластите. In vitro проучванията показват, че модифицираните липиди и липопротеини директно инхибират остеобластните маркери за диференциация, включително експресията и активността на АФ, обработката на тип I колаген и отлагането на калций в матрикса (273). Биоактивните липиди обаче насърчават и адипогенната диференциация на клетки от стромата на костния мозък чрез активиране на транскрипционния фактор PPAR- $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ ; *активиран рецептор алфа на пероксизомния пролифератор*) и Wnt сигнализирането (273). Това предполага, че продуктите на липидното окисление подпомагат допълнително загубата на костна тъкан, като насочват прогениторните стволови клетки в костния мозък към адипогенната линия, вместо към остеобластната. Относно костната резорбция се счита, че биоактивните липиди стимулират диференциацията на остеокластните клетки чрез индуциране на ензимната активност на резистентната на тартарат кисела фосфатаза (352). Повишената резорбция вероятно се дължи на стимулиращите ефекти на биоактивните липиди върху производството на IL-6. Подобен стимулиращ ефект е наблюдаван и по отношение на RANKL, произвеждан от костно-мозъчната строма, остеобластните клетки и от T лимфоцитите (352).

### 3.3.3. Костна обмяна и хиперлипидемия

Проучванията за ефектите на хиперлипидемията върху маркерите за костно ремоделиране (MBRs) са по-ограничени, а резултатите от тях също са разнопосочни. При опитни животни, подложени на богата на холестерол диета, се установява значително намаляване на КМП и серумните концентрации на остеобластните маркери АФ и ОС, а маркерът за резорбция СТх се повишава (397). Това показва, че високият холестерол е свързан с повишена костна резорбция и намалено костно образуване. В друго проучване с опитни животни Pelton и съавт. (2012) установяват също, че хиперхолестеролемията, индуцирана с диетичен режим, се свързва с увеличаване на пиридинолиновите фрагменти на колаген тип I, които са маркер за остеокластната активност. Хистоморфометричният анализ разкрива значително увеличение на броя на остеокластите, което показва, че индуцираната от диетата хиперхолестеролемия повишава остеокластогенезата. Наблюдава се намаляване на КМП и костния обем на фона на изтънен кортикален компартмент, както и намален брой и редуцирана дебелина на костните пластинки в трабекуларния компартмент (280). Интересното е, че приемът на витамин С частично възстановява трабекуларната костна плътност и остеокластните промени, предизвикани от богатата на холестерол диета (313). Смята се, че витамин С може да намали окислителното увреждане, да стимулира остеобластичната диференциация и да увеличи производството на колаген тип I (164). Следователно, намаляване на оксидативния стрес чрез употребата на антиоксиданти може да потисне трабекуларната костна резорбция и да насърчи образуването на нова кост.

Наблюденията сред хора обаче остават разнопосочни. Мајѝма и съавт. (2008) например анализират нивата на АФ в кръвта, кост-специфичната АФ и NTx при 281 лица от Япония с хиперхолестеролемия и ги съпоставят с 267 здрави контроли (234). При жените с хиперхолестеролемия авторите установяват значително по-високи стойности на кост-специфичната АФ спрямо контролите. Нивата на NTx при пациентите с хиперхолестеролемия от двата пола също са по-високи спрямо контролите. В допълнение, кръвните нива на кост-специфичната АФ и NTx при мъжете показват обратна зависимост с HDL-C, докато при жените се установява пряка връзка с общия холестерол (TC) и LDL-C. И при двата пола връзката между MBRs и липидния профил продължава да бъде значителна след коригиране на корекционните анализи. Тези данни



показват повишение на нивата на MBRs при дислипидемия независимо от пола (234). Въпреки че изследванията са трудни за сравнение, данните от испанска кохорта (2010) не подкрепят тези констатации и всъщност откриват по-ниски нива на  $\beta$ -изомеризирания кръстосаносвързан СТх ( $\beta$ -СТх, Beta Crosslaps) и P1NP в кръвта при индивиди с хиперхолестеролемия спрямо контролите. Разликите обаче не достигнат статистическа значимост. Въпреки това, при стратифициране по възраст, нивата в кръвта и на двата MBRs са значително по-ниски само при пациентите с хиперхолестеролемия между 70 и 74 години (147). От друга страна, Zhou и съавт. (2009) и Chen и съавт. (2013) откриват отрицателна връзка между нивата на TC, HDL-C, LDL-C с OC (403, 72). Други проучвания обаче не откриват връзка между серумния холестерол и маркерите на костната обмяна. Brownbill и съавт. (2006) например анализират липидния профил при 136 здрави постменопаузални жени без хиполипидемична терапия и не намират връзка с MBRs (OC в кръвта и NTx в урината) (56). Chen и съавт. (2014) аналогично не откриват връзка между серумния холестерол и MBRs (73). В проучване на Yamauchi и съавт. (2015) както P1NP, така и  $\beta$ -СТх също не показват връзка със серумния холестерол при здрави жени в постменопаузална възраст (386).

### 3.3.4. Липиди и костна минерална плътност

Литературните данни за връзката между отделните липидни показатели и КМП също остават противоречиви. Някои проучвания предполагат отрицателна връзка между тях. Ogozso и съавт. (2004) оценяват например жени с наднормено тегло в ранна постменопаузална възраст и установяват, че атерогенният липиден профил, дефиниран като  $TC \geq 240$  mg/dl,  $LDL-C \geq 160$  mg/dl или липопротеин (a)  $\geq 25$  mg/dl, обуславя по-ниска КМП на ниво лумбални прешлени и бедро. Тези наблюдения предполагат повишен риск за остеопения и остеопороза при хиперлипидемия (267). От друга страна, Zhang и съавт. (2020) установяват нелинейна връзка между TC, LDL-C, HDL-C и КМП на ниво лумбални прешлени при жени в постменопаузална възраст. Авторите уточняват, че посочените липидни показатели са отрицателно свързани с КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб, когато стойностите им са за  $TC < 5.86$  mmol/L, за  $LDL-C < 3.52$  mmol/L и за  $HDL-C < 2.37$  mmol/L. При други изследвания се установява положителна връзка между серумните липиди и КМП. В проучване на Adami и съавт. (2004) се оценяват две групи индивиди. Едната кохорта включва 236 жени на възраст между 35 и 82 г., които са оценени в специализирана клиника за остеопорозата. Другата кохорта е популационна и включва 265 мъже и 481 жени на възраст между 68 и 75 г. В първата кохорта се установява положителна връзка между КМП на ниво лумбални прешлени и бедро с нивата на TG и LDL-C, но и отрицателна връзка с нивата на HDL-C. Във втората кохорта се откриват същите корелации между тези липидни показатели и КМП на ниво бедро и цяло тяло. И при двете кохорти връзката между липидния профил и костната маса продължава да бъде значителна след съобразяване на ИТМ и ТТ (11). От друга страна, при анализ на 289 мъже от Испания (2010) е наблюдавана пряка връзка между КМП на ниво лумбални прешлени и бедро с нивата на TC, LDL-C и коефициента LDL-C/HDL-C. Първоначално не е установена връзка с HDL-C или TG. При костна ултразвукова оценка на пета обаче е открита положителна зависимост с нивата на TG и съотношението LDL-C/HDL-C. Такава положителна връзка е установена и по отношение на съотношението TC/HDL-C (147). Налице са и проучвания, които не намират никаква връзка между липидните параметри и костното здраве. Samelson и съавт. (2004) в проспективно проучване установяват например, че жени и мъже с повишени нива на TC в периода на млада до средна възраст имат сходна КМП при напредване на възрастта с индивиди с по-ниски изходни

нива на холестерол (312). Solomon и съавт. (2005) изследват голям брой лица ( $n = 13592$ ) без терапия за хиперлипидемия и също не намират връзка между серумния липиден профил и КМП след проведени коригиращи анализи (334). В друго проучване на Ghadiri-Anari и съавт. (2016) аналогично не се установява връзка между серумния липиден профил и КМП на ниво лумбални прешлени и бедро при 170 жени в постменопаузална възраст (122). **ТС и КМП:** Постменопаузалната костна загуба се дължи главно на липсата на естроген – стероиден хормон, който е естерифициран продукт на холестероловата синтеза. Така нивата на ТС могат да бъдат свързани с нивата на складирания естроген, който се включва в патогенезата на остеопорозата. В съответствие с това Brownbill и съавт. (2006) установяват, че по-високите нива на холестерола са положително свързани с КМП на различни скелетни места при оценка на 136 бели, здрави, постменопаузални жени (56). Други проучвания обаче показват обратна връзка между КМП и нивото на ТС в серума. Makovey J и съавт. (2009) например отчитат умерена обратна връзка между ТС и КМП на лумбални прешлени и цялото тяло при постменопаузални жени. Авторите отбелязват обаче, че употребата на ХЗТ променя тези взаимоотношения (235). Janković D и съавт. (2010) потвърждават наличието на намалена КМП при жените с повишен ТС (170). От друга страна, Samelson и съавт. (2004), Solomon и съавт. (2005), Go J и съавт. (2012) и Yazdanpanah и съавт. (2018) не откриват връзка между нивата на ТС в серума и КМП (126, 312, 334, 393). **TG и КМП:** Противоречиви са и данните по отношение на връзката на костното здраве и нивата на TG. Черният дроб и другите органи могат да синтезират TG, които се съхраняват в мастна тъкан. Продуктите от разпадането им се използват за получаване на енергия от повечето тъкани, включително и костната. Освен това експериментално проучване показва, че TG обикновено образуват слой между колагеновите влакна и минералните кристали на костта и по този начин регулират закрепването на протеиновата матрица и минералната съставка, което води до повишаване на качествените свойства на костта (383). В съответствие с това Brownbill и съавт. (2006) например откриват положителната връзка между серумните нива на TG и КМП на различни скелетни места при постменопаузални жени (56). В кохорта от Великобритания (2007), която включва 465 мъже и 448 жени, се наблюдава също пряка връзка между КМП на ниво лумбални прешлени и цяло бедро с нивата на TG при двата пола (96). Panahi и съавт. (2019) аналогично установяват положителна връзка между нивата на TG и КМП на ниво бедрена шийка при възрастни мъже и жени (270). От друга страна, Li и съавт. (2015) не откриват значима корелация между TG и КМП в постменопаузална възраст (217). Yazdanpanah и съавт. (2018) обаче откриват обратна зависимост между TG и КМП на ниво тазови кости (393). **LDL-C и КМП:** Най-общо LDL-C се приема като отрицателен фактор за здравето. Литературните данни за връзката между нивата на LDL-C и КМП обаче също остава противоречива. Yamaguchi и съавт. (2002) например откриват обратна връзка между нивата на LDL-C и КМП на ниво предмишница и гръбначен стълб при 214 жени в постменопаузална възраст (385). Poli и съавт. (2003) установяват, че постменопаузални жени с нива на LDL-C в кръвта  $\geq 160$  mg/dL са с над двойно по-голяма вероятност за развитие на лумбална остеопения, отколкото жени с по-ниски нива на LDL-C (286). Makovey и съавт. (2009) аналогично посочват умерена обратна връзка между серумните нива на LDL-C и КМП на ниво лумбални прешлени и цяло тяло при постменопаузални жени (235). Alay и съавт. (2020) също откриват отрицателна корелация между КМП на ниво лумбални прешлени и LDL-C при постменопаузални жени (16). От друга страна, Go J и съавт. (2012) не намират връзка между КМП на лумбални прешлени и нивото на LDL-C (126). Adami и съавт. (2004) обаче установяват позитивна връзка между LDL-C и КМП при здрави мъже и жени (11). **HDL-C и КМП:** За разлика от LDL-C, HDL-C,

който се нарича „добрият“ холестерол, е жизненоважен компонент на липопротеиновата транспортна система. Той регулира плазмения и тъканния липиден метаболизъм и хомеостаза (272). Ефектът на окисления LDL-C върху апоптозата на остеобластите може да бъде елиминиран от HDL-C (53). Освен това, HDL-C подпомага извличането на холестерол от остеокластите, което намалява тяхното формиране и индуцира апоптозата им (156). Но HDL-C премахва и окиситеролите от периферните тъкани, което може да повлияе отрицателно на остеогенната диференциация (392), тъй като окиситеролите участват в диференциацията на MSC, като инхибират образуването и диференциацията на мастни клетки. В съответствие с това и резултатите за връзката на КМП и HDL-C са разнопосочни. Yamaguchi и съавт. (2002) например установяват позитивна връзка между HDL-C и КМП на ниво предмишница и гръбначен стълб (385). Go J и съавт. (2012) също откриват позитивна връзка между HDL-C и КМП на бедрена шийка при постменопаузални жени (126). Yazdanpanah и съавт. (2018) аналогично установяват директна връзка между HDL-C и КМП (393). В кохорта от Великобритания (2007) обаче се наблюдава обратна връзка между HDL-C и КМП на ниво лумбални прешлени при мъжете и КМП на цяло бедро при двата пола (96). Li и съавт. (2015) също установяват значително по-ниска КМП на цяло бедро и бедрена шийка при по-високи нива на HDL-C сред постменопаузални жени (217). Indhavivadhana S и съавт. (2015) отчитат аналогично, че по-високата КМП на бедрена шийка е значително свързана с по-ниска серумна концентрация на HDL-C (162).

### 3.3.5. Липидни параметри и остеопороза

**ТС и остеопороза:** Wang и съавт. (2014) предполагат отрицателна корелация между нивото на ТС и постменопаузалната остеопороза (370). От друга страна Li и съавт. (2015) не наблюдават корелация между нивото на ТС и склонността към остеопороза при постменопаузални жени (217). Все пак резултатите от многовариантния регресионен анализ в проучването на Bijelic и съавт. (2016) показват, че повишеното ниво на ТС е значим независим рисков фактор за остеопороза при жени в постменопаузална възраст (42). Въпреки това Ersoy и съавт. (2017) установяват по-ниски нива на ТС при жени в постменопаузална възраст с остеопороза спрямо контролна група жени без остеопороза (106). **TG и остеопороза:** Wang и съавт. (2014) не откриват значима корелация между TG и постменопаузалната остеопороза (370). Резултатите от проучването на Bijelic и съавт. (2016) аналогично показват, че нивата на TG не се идентифицират като независими рискови фактори за остеопороза (42). Yazdanpanah и съавт. (2018) обаче приемат хипертриглицеридемията като действителен фактор за развитието на остеопороза (393). Въпреки това Ersoy и съавт. (2017) не откриват статистически значима разлика по отношение на нивата на TG при жени в постменопаузална възраст с остеопороза спрямо контролна група жени без остеопороза (106). **LDL-C и остеопороза:** Cui и съавт. (2012) и Wang и съавт. (2014) предполагат отрицателна корелация между LDL-C и постменопаузалната остеопороза (89, 370). Противно на това Li и съавт. (2015) установяват, че нивата на LDL-C не са свързани с риск за остеопороза, тъй като не откриват корелация между постменопаузалната остеопороза и нивото на LDL-C (217). Резултатите от проучването на Bijelic и съавт. (2016) също показват, че нивата на LDL-C не се идентифицират като независими рискови фактори за остеопороза (42). Ersoy и съавт. (2017) обаче установяват по-ниски нива на LDL-C при жени в постменопаузална възраст с остеопороза спрямо контролна група жени без остеопороза (106). **HDL-C и остеопороза:** Poli и съавт. (2003) и Cai (2010) не откриват значителна асоциация между серумното ниво на HDL-C и склонността към остеопороза (60, 286). Wang и съавт. (2014) също не от-

криват значима корелация между HDL-C и постменопаузалната остеопороза (370). Li и съавт. (2015) обаче показват, че HDL-C положително корелира с постменопаузалната остеопороза (217). Ersoy и съавт. (2017) също установяват, че нивата на HDL-C са по-високи при жени в постменопаузална възраст с остеопороза спрямо контролна група жени без остеопороза (106).

Поради противоречивите резултатите и недостатъчната статистическа сила на отделни изследвания, Chen и съавт. (2018) правят метаанализ на 10 публикации, за да изяснят дали нивата на липидите в кръвта са свързани с остеопорозата при постменопаузални жени (74). Техният анализ показва, че в групата с остеопороза се установяват значително по-високо ниво на HDL-C и TC спрямо групата с нормална костна плътност. Този анализ също така показва, че нивото на TG е по-ниско в групата с остеопороза, отколкото в случаите с нормална костна плътност, но разликата не достига статистическа значимост. В допълнение се уточнява, че в групата с остеопороза се наблюдава по-високо ниво на LDL-C в сравнение с групата с нормалната костна плътност. Заключениеята на авторите са, че по-високите нива на HDL-C и TC са значимо свързани с повишена склонност към остеопороза.

### **3.3.6. Липиди и фрактурен риск**

През последните няколко десетилетия епидемиологичните проучвания представят доказателства за увеличена смъртност от ССЗ както при пациенти с остеопоротични фрактури, така и при лица с намалена костна маса без фрактура. Механизмът, който лежи в основата на връзката между липидите и остеопоротичните фрактури, може да бъде пряко свързан с влиянието на холестероловия метаболизъм върху костната структура. Но откритата в някои публикации връзка между промените в липидния метаболизъм и фрактурите не е много убедителна. Проучване (1998), което анализира 271 жени с фрактури, не открива връзка между нивата на TC, LDL-C или HDL-C и честотата на прешлените фрактури или фрактурите на бедро, след като статистическият модел е коригиран за възраст и ТТ (90). След анализ на липидния профил при постменопаузални жени Yamaguchi и съавт. (2002) установяват обаче положителна връзка между стойностите на TG с предходни вертебрални фрактури (385). Ahmed и съавт. (2006) изследват ефекта на някои компоненти на метаболитния синдром, сред които е и липидният профил, върху риска от невертебрални фрактури при лица на възраст между 25 и 98 г. Техните наблюдения показват, че по-ниските нива на HDL-C имат защитен ефект по отношение на риска за счупвания при жени и мъже със затлъстяване (15). Sivas и съавт. (2009) оценяват връзката между липидния профил, КМП и остеопоротичните вертебрални фрактури при 107 постменопаузални жени на възраст между 45 и 79 г. Анализът включва профилна дорзо-лумбална рентгенография, измерване на КМП на проксимален фемур, радиус и лумбални прешлени с помощта на DEXA и оценка на липидния профил (TC, TG, LDL-C и HDL-C). Авторите установяват, че стойностите на първите три липидни параметъра са по-ниски при жените, които са имали поне една фрактура на прешлените в сравнение с тези, които са без фрактури. Тази връзка остава същата след коригиране на анализа според възраст, продължителност на МП, ИТМ и др. Допълнително се отчита, че най-важният фактор, влияещ върху вертебралните фрактури, е TC, като увеличението му с 1 mg/dl намалява риска от фрактура на прешлени с 2.2%. Уточнява се обаче, че наличието на остеопороза, дефинирана според T score, не се повлиява от липидните параметри. Това проучване показва, че серумните липиди оказват влияние върху риска за вертебралните фрактури, а не върху промените в КМП (331). Противно на това, в проучването на Hernández и съавт. (2010) не е наблюдавана връзка между нивата на липидите и вертебралните

фрактури. Открити са обаче по-ниски нива на ТС и LDL-C при мъже с налични неverteбрални фрактури (147). От друга страна, наблюденията на Yamauchi и съавт. (2015) предполагат, че високото серумно ниво на LDL-C може да бъде рисков фактор за преобладаващи неverteбрална фрактури, независимо от костния обмен, костната маса или недостигът на витамин D при постменопаузални жени (386). Освен това метаанализ на Ghorabi и съавт. (2019) установява, че нивата на ТС са положително свързани с фрактурния риск, тъй като повишаването му с 50mg/dl се свързва с 15% по-голям шанс за фрактура. Авторите уточняват, че нивата на HDL-C <40 mg/dl се свързват с по-нисък фрактурен риск в сравнение с нива  $\geq 40$  mg/dl. Този метаанализ не установява значима връзка между плазмените нива на TG и LDL-C с риска от костни фрактури (123). Проучването на Chen и съавт. (2020) подкрепя причинно-следствената връзка между HDL-C и фрактурите, но предлага малко директни доказателства за такава връзка между другите липидни параметри и фрактурите. Анализът разкрива допълнително косвено влияние на HDL-C и TG върху фрактурния риск, обусловено от негативната асоциация между HDL-C и КМП и позитивната асоциация между TG и КМП (70).

### 3.3.7. Статини и кост

Статините са широко използвани за първична профилактика на ССЗ. Липидопонижаващите медикаменти от тази група повлияват първата стъпка в изопреноидния биосинтетичен път, като инхибират HMG-CoAR. Това води до изчерпване на изопреноидния фарнезилпирофосфат (FPP) и геранилгеранил пирофосфат (GGPP) (схема 3). Тези ефекти на статините насочват обаче вниманието към плейотропния им потенциал върху костта. Коментира се, че положителните въздействия на този клас медикаменти върху диференциацията на остеобластите и костното формиране се свързват с инхибирането на изопреноидния биосинтетичен път. Следователно, изчерпването на GGPP, особено FPP, може да е необходимо за статин-индуцираното костно образуване (376). Допълнително се смята, че симвастатинът участва в инхибирането на RANKL, който индуцира диференцирането на остеокластите (249). Освен това, намаляването на оксидативния стрес както и противовъзпалителните ефектите на статините също могат да допринесат за поддържането на костния интегритет.

В проучване при гризачи например е установено, че статините стимулират костното формиране. Този ефект се свързва с повишена експресия на гена на костния морфогенетичен протеин-2 (BMP-2) в костните клетки (254). Други проучвания установяват, че статините споделят и сходни ефекти с азот-съдържащите бисфосфонати (91). От друга страна и някои клинични проучвания и мета-анализи установяват връзка между употребата на статини и подобряването на КМП (223), както и намаляването на риска от фрактури (144). Въпреки това други проучвания и последващи анализи не намират такава зависимост (202). Метаанализ на Wang и съавт. (2016) обобщава резултати от 7 рандомизирани клинични изпитвания с включени почти 30 000 участници (371). Този метаанализ установява, че употребата на статини се свързва с повишаване на КМП с приблизително  $0.030\text{g/cm}^2$  и не води до по-висок риск от фрактури. В заключение, метаанализът предоставя доказателства за това, че статините са ефективна стратегия по отношение на костното здраве. Резултатите от него предполагат, че употребата на тези липидопонижаващи медикаменти може да допринесе за значимо увеличение на КМП на популационно ниво. Тези наблюдения показват, че статините могат да бъдат клинично значими при превенция и лечение на остеопороза.

### **3.3.8. Бифосфонати и липиди**

От друга страна, някои наблюдения предполагат, че бифосфонатите, освен че намаляват костната резорбцията и риска от счупвания, могат да забавят атеросклеротичния процес, поради техния ефект върху синтезата на холестерола, прогресията на възпалението и оксидативния стрес. Въпреки че по-голяма част от проучванията при опитни животни показват ясна антиатерогенна активност на бифосфонатите, данните от клиничните наблюдения сред хората не са последователни. По отношение на липидния метаболизъм някои автори описват положителен ефект на алендроната върху коефициента ApoB/ApoA-I, както и намаляване на дебелината на каротидната интима-медия (СІМ) при жени с постменопаузална остеопороза (68). Koshimaya и съавт. (2000) аналогично установяват намаляване на СІМ на 12-ти месец от започване на лечение с етидронат при 57 лица с Т23Д и остеопения (197). Друго проучване, проведено от Adams и съавт. (2000), показва хиполипидемичния ефект на неридронат, свързан с намаление на LDL-C и с увеличение на HDL-C, коефициента HDL-C/LDL-C и ApoA-I/ApoB (10). При оценка на 49 жени с остеопороза и дислипидемия Guney и съавт. (2008) установяват намаляване на концентрациите на TC, TG и LDL-C след шестмесечно лечение с алендронат (133). Други проучвания обаче не откриват хиполипидемичен ефект на алендроната при жени с постменопаузална остеопороза (95).

### **Заклучение**

Смята се, че дислипидемията е свързана с ниска КМП, но асоциацията между отделните липидни показатели и костното здраве остава не напълно изяснена. Хиперлипидемията може директно да допринесе за развитието на остеопороза чрез влиянието си както върху костното формиране, така и върху костната резорбция. Високите липидни нива могат да се свържат допълнително и с ограничен съдов пермеабилитет в костта и по този начин да повлияят индиректно функцията на костни клетки. Връзката между КМП и липидите може да бъде повлияна и от много различни фактори, като например възраст, пол, раса, начин на живот, физическа активност, консумация на млечни продукти и количеството на мастната тъкан. От друга страна, положително свързаните с нивата на липидите съдови калцификати в аорта, илиачна и фемурална артерии могат да обусловят нереално по-висока КМП, измерена чрез DEXA, особено на ниво лумбални прешлени и бедрена шийка. Истинският определящ фактор за въздействието на хиперлипидемията се предполага обаче, че не е актуалният липиден профил, а цялостната, дългосрочна експозиция на абнормални липиди, което би могло да се измери в холестероло-години (продължителността на експозиция на абнормни нива на липиди) (261).

## **3.4. Кост и артериална хипертония**

### **3.4.1. Връзка между артериалната хипертония и костното здраве**

Както артериалната хипертония (АХ), така и остеопорозата са свързани с възрастта заболявания и са резултат от взаимодействие между генетични фактори и фактори на околната среда. Редица изследователи предполагат, че двете заболявания споделят обща етиопатогенеза, свързана с нисък прием и съответно ниско серумно ниво на калций, дефицит на витамин D и витамин K, ниско или много високо ниво на азотен окис (NO) (389). От друга страна, по-високите стойности на артериалното налягане (АН) се свързват с по-голяма загуба на калций с урината. За да се поддържа серумният калций в нормални граници, нивата на ПТХ се повишават,

а индуцираният вторичен хиперпаратиреоидизъм е предпоставка за увеличен костен обмен, който намалява костната маса и влошава качеството на костта. Освен това е известно, че АХ се свързва с повишен симпатиков тонус, съдови смущения, абнормни цитокинови нива и повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) на системно и локално ниво (98). Тези фактори също биха могли да обяснят връзката между остеопорозата и АХ. Допълнително броят на паданията, които са водещ фактор за настъпване на фрактури, при пациенти с АХ може да бъде увеличен. Предпоставка за това са наличието на синкопи, свързани с намалена барорефлексна чувствителност или ортостатична хипотония, причинена от антихипертензивните медикаменти (141, 314).

Независимо от наличието на редица доказателства за връзката между костното здраве и АХ, резултатите от клиничните наблюдения остават противоречиви. Няколко проучвания показват, че високите стойности на АН корелират отрицателно с КМП (64, 389). Тези данни предполагат, че АХ може да бъде фактор, който причинява намаляване на костната плътност. Саррусио и съавт. (1999) например правят проспективно проучване и откриват, че високото систолно АН (САН) при възрастни жени от бялата раса е свързано с повишена костна загуба на ниво бедрена шийка (64). Tsuda и съавт. (2001) аналогично намират обратна връзка между САН и КМП на ниво лумбални прешлени при жени с нелекувана АХ на средна възраст 62 г. (358). В проучване на Afghani и съавт. (2006) допълнително се установява значима обратна връзка между САН и диастолното АХ (ДАН) с костното минерално съдържание при жени в пременопаузална възраст с наднормено тегло и затлъстяване (12). Yazici и съавт. (2011) аналогично установяват в ретроспективно проучване, че АХ е независим предиктор за ниска КМП на ниво прешлени при жени след настъпване на МП (394). Yang и съавт. публикуват през 2014 г. резултати от лонгитудинално проучване, в което участват 1032 мъже и 1701 жени на възраст  $\geq 50$  г. Техният анализ показва, че жените с АХ имат по-ниска КМП в областта на бедрената шийка в сравнение с тези без АХ. След коригирания анализ АХ остава независим рисков фактор за фрактури. При мъжете обаче АХ се свързва с по-висока КМП на ниво бедрена шийка и не се установява статистически значима връзка между АХ и риска от фрактури (389).

Данните от два метаанализа допълнително потвърждават отрицателната връзка между костното здраве и АХ. Метаанализ на Li и съавт. (2017 г.) с включени над 1.4 милиона лица показва, че честотата на остеопоротичните фрактури е с 33% по-висока сред индивидите с АХ спрямо тези без АХ. Уточнява се, че връзката между АХ и риска от фрактури е малко по-силна при жените, отколкото при мъжете. Авторите подчертават, че резултатите от проучванията, проведени в Азия, съответстват на тези от Европа (214). В друг метаанализ на Ye и съавт. (2017) се оценява връзката между АХ и КМП при 39 492 лица, от които 13 375 с АХ и 26 116 без АХ. Резултатите показват, че АХ може да доведе до значително намаляване на КМП на ниво лумбални прешлени, бедрена шийка, в областта на триъгълника на Уорд (Ward's triangle), във фемуралната интертрохантерна област, на ниво калканеус и дистална част на предмишницата, но не и на фемуралния ротор (395). Резултатите от метаанализа подчертават, че АХ може да има различни ефекти върху КМП в различните скелетни области. Механизмът може да бъде свързан с това, че отделните части на тялото се различават по силата на скелетните мускули и се излагат на тяхната непостоянна активност, което води до различни ефекти върху КМП на отделните скелетни региони (231). Триъгълникът на Уорд е предимно съставен от трабекуларна кост. В тази зона се наблюдава недобро локално кръвоснабдяване, което предразполага към фрактури. Следователно, тази зона е чувствителна област за оценка на КМП (395). Основната функция на лумбалната част на гръбнака е да издържа тежестта на тялото. Поради това локал-

ното разпределение на калция и фосфора е добро, а костната плътност е по-малко засегната от високото АН (395). Фемуралният ротор играе важна роля при заемане на изправен стоеж и при ходене, така че местното кръвоснабдяване е добро, което е благоприятно за насърчаване на активността на остеобластите и редуциране активността на остеокластите (395).

От друга страна, в канадско проучване от 2003 г., проведено сред голяма група мъже и жени, се установява, че АХ се асоциира с увеличаване на костната маса и с намаляване на броя на гръбначните деформации. Ефектът се запазва и след съобразяване на фактори като възраст, тегло, употреба на естрогени и тиазиди (140). Резултатите от други изследвания обаче предполагат, че не съществува корелация между АХ и костната плътност (172, 399). Javed и съавт. (2012) например провеждат ретроспективно проучване, в което са включени 965 участници. Анализът на резултатите показва, че делът на пациентите както с остеопения, така и с остеопороза е сходен в групите със и без АХ (172). Нijazi и съавт. (2020) също не установяват връзка между остеопорозата и АХ при възрастни жени в постменопаузална възраст. Авторите отчитат обаче положителен ефект на тиазидните диуретици и бета-блокери (ВВ) върху КМП на ниво лумбални прешлени при постменопаузални жени с АХ и остеопороза. (149)

Наличието на известни противоречия в литературните данни за връзката на костното здраве и АХ могат да се свържат с различията в стадия и тежестта на АХ сред изследваните популации, както и с контрола на АН. Антихипертензивни медикаменти, които имат специфични ефекти върху различните прицелни органи, също могат да модулират костната хомеостаза (124). Не всички проучвания обаче докладват ясно дали пациентите приемат терапия за повишено АН.

### **3.4.2. Влияние на антихипертензивните медикаменти върху костното здраве**

Въпреки че някои антихипертензивни медикаменти се свързват с увеличаване броя на паданията, метаанализ от 1999 г. не показва връзка с употребата на ВВ, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕi), централни антихипертензивни медикаменти, нитрати и блокери на калциевите канали (213). **Тиазидни диуретици:** Тези медикаменти се използват рутинно за лечение на хипертония, но те могат да модулират и костната хомеостаза. Налице са редица доказателства за тяхното влияние върху костната маса и фрактурния риск. Тиазидните диуретици действат директно върху остеобластите и остеокластите, които участват в метаболизма на костите. Хидрохлоротиазидът по дозо-зависим начин инхибира костната резорбция от остеокластите при опитни животни чрез инхибиране на карбоанхидразата (139). Той също действа върху Na/Cl ко-транспортър на остеокластната клетъчна линия (32) и инхибира производството на ОС от остеобластната клетъчна линия (203). Отчита се обаче и индиректно въздействие на тиазидите върху костния метаболизъм чрез намаляване на уринната екскреция на калций. В бъбрека този клас медикаменти блокира свързаната обмяна на Na и Cl през тиазид-чувствителния Na/Cl ко-транспортър. Този ефект задейства Na/Ca обмен, насърчаващ реабсорбцията на калций и екскрецията на натрий (199). В резултат на това намалява калциурията, леко се увеличава калциемията, понижава се ПТХ и намалява костният обмен. Въпреки че според някои автори рискът от фрактури при прием на тиазиди е повишен, поради повишена честота на паданията, клиничните наблюдения при хора показват положителен ефект на този клас медикаменти върху костната маса (143). Wasnich и съавт. (1990) например откриват при петгодишно проследяване по-ниска загуба на костна маса на ниво дистален радиус и калканеус при възрастни мъже, които използват тиазиди (373). Подобен резултат се наблюдава при



жени в постменопаузална възраст (372). Cauley и съавт. (1993) също отчитат положителен ефект върху костната маса при жени на възраст > 65 г., които са използвали тиазидни диуретици повече от 10 години (66). Различни други проучвания установяват допълнително намаляване на фрактурния риск, особено когато този клас медикаменти е използван дългосрочно като единствено антихипертензивно средство. Метаанализ от 1995 г., включващ 30 000 пациенти, потвърждава например намаляване на честотата на бедрените фрактури при употреба на тиазиди (178). От друга страна, Reid и съавт. (2000) проследяват в рамките на 2 години 185 жени в постменопаузална възраст, които са получавали тиазиден диуретик или плацебо. При лекуваните пациенти авторите отчитат намаляване на калциурията и на маркерите на костната обмяна. Отбелязва се и увеличаване на кортикалната костна маса, но липсва ефект върху трабекуларна кост (294). В друго проспективно проучване на La Stoix и съавт. (2000) се оценява ефектът на ниска доза хидрохлортиазид при лица > 60 г., които не са били с хипертония. Авторите отчитат увеличение на костната маса с 1% след 36 месеца и отбелязват, че при жените ефектът е зависим от дозата. При мъжете ефектът не зависи от дозата и вероятно се дължи на неспазването на лечението (201). Sigurdsson и съавт. (2001) аналогично установяват при наблюдение на 248 възрастни жени, че средната КМП е по-висока в лумбалния отдел на гръбначния стълб с 9.6%, а на цяло тяло с 5.4% сред лицата, използващи тиазиден диуретик, спрямо контролите (328). Schoofs и съавт. (2003) допълнително отбелязват, че използването на тиазиди за повече от 365 дни се свързва с намален риск от бедрени фрактури (316). Рискът се увеличава, когато приемът на лекарството се преустанови. В обзор от 2011 г. с включени близо 400 000 участници, аналогично е отчетено намаляване на риска от бедрени фрактури с 24% сред лицата, използващи тиазидни диуретици в дългосрочен план (26). В обобщение, тиазидните диуретици увеличават (или предотвратяват намаляването) на КМП както при мъже, така и при жени. Те се свързват и с намаляване на фрактурния риск. Следователно тези медикаменти трябва да бъдат част от терапевтичния режим на пациенти с АХ и остеопороза и вероятно на всички жени в постменопаузална възраст с АХ. **Бримкови диуретици:** Тези медикаменти увеличават значително екскрецията на калций с урината, което е предпоставка за повишаване нивата на ПТХ и 1,25-дихидрокси витамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) (298). Наблюденията показват, че дългосрочното лечение с фуросемид причинява хипокалциемия, водеща до повишаване на нивата на ПТХ и на костно-специфичната АФ. Последната е индикатор за ускорено костно ремоделиране (105). Проспективно проучване (2009) при жени на възраст ≥ 65 г. със средна продължителност на проследяване от 4.4 ± 0.6 г. показва, че използването на тези диуретици води до по-голяма загуба на КМП на ниво бедро спрямо контроли (219). Рискът от падания и фрактури обаче не е бил по-висок при лицата, използващи такъв диуретик (219). Сходни наблюдения са налице и при по-възрастни мъже (220). В проучване с едногодишно лечение с буметанид аналогично се наблюдава намаляване на КМП на фона на увеличаване на маркерите на костния обмен (299). В друго проучване се уточнява, че буметанидът по дозозависим начин увеличава бъбречната загуба на калций, а едновременно с това се повишават ПТХ и 1,25 (OH)<sub>2</sub> D (302). Тъй като е налице умерена, но постоянна загуба както на калций, така и на натрий при употребата на бримковите диуретици се приема, че хипонатриемията допълнително повишава риска от остеопоротични фрактури (23). Освен това в голямо кохортно проучване (2011) се установява, че паданията са по-чести сред индивидите, употребяващи бримкови диуретици, отколкото при използващите други антихипертензивни медикаменти. Независимо от това не е установена разлика в риска от счупвания (335). В обобщение, чрез директни (загуба на КМП) и индиректни (увеличена честота на падания) механизми бримковите диуретици упражняват негативни

вен ефект върху здравето на костите и са свързани с повишен риск от фрактури. **Спиринолактон:** Това е калий-съхраняващ диуретик, който инхибира минералокортикоидния рецептор. При експериментални модели хипералдостеронизмът индуцира хиперкалциурия, хипермагнезиурия и вторичен хиперпаратиреоидизъм с повишена костна резорбция (206), която може да бъде предотвратена със спиринолактон в комбинация с тиазиден диуретик. При пациенти с първичен хипералдостеронизъм също е налице по-висока калциева уринна екскреция, която се свързва с повишени нива на ПТХ, намалена КМП и повишен риск от вертебрални фрактури (311). Sessoli и съавт. (2013) обаче показват, че вторичният хиперпаратиреоидизъм при първичен хипералдостеронизъм е обратим след лечение със спиринолактон (67). Освен това се наблюдава значително подобрение в КМП на различни скелетни места при проследяване в продължение на 24 месеца (67). В ретроспективен анализ на пациенти със сърдечна недостатъчност, включващ 167 лица с фрактури и 668 контроли без счупвания, също се установява, че употребата на спиринолактон е свързана с намаляване на риска от големи фрактури (65). В обобщение, спиринолактонът има потенциал да запазва КМП при първичен или вторичен хипералдостеронизъм и може да бъде свързан с намаляване на риска от фрактури. **Бета-блокери:** Връзката между симпатиковата нервна система и костния метаболизъм е позната отдавна, но привлича повишен интерес след откриването на лептина. Известно е, че в костите и костния мозък са налице симпатикови нервни влакна, а в остеобластите и остеокластите са открити адренергични рецептори, чиято активация оказва влияние върху пролиферацията на остеобластите, тяхното узряване и върху развитието на остеокластите (353). Това предполага наличието на анатомична структура, свързваща костта със симпатиковата нервна система. При опитни животни е идентифицирана невронна мрежа, асоциирана с лептина, която инхибира активността на остеобластите чрез хипоталамична симпатикова активация и повишава остеокластната функция чрез IL-6 (195, 347). Крайният резултат е свързан с намалена костна маса. Това предполага, че употребата на адренергични блокери може да доведе до увеличаване на костната маса. В експериментални модели допълнително е наблюдавано, че инактивирането на симпатиковата сигнализация води до значително намаляване на броя и активността на остеокластите (150). В проучване с човешки остеобласти е установено, че  $\beta$ 2-агонистът фенотерол почти удвоява експресията на RANKL. Този ефект обаче се инхибира от пропранолол, което показва, че в човешките костни клетки симпатиковата нервна система модулира костния обмен (155, 305). Pasco и съавт. (2004) провеждат изследване при жени на възраст > 50 г. и установяват увеличение на КМП с 2.5% на ниво цяло бедро и с 3.6% на ниво дистална предмишница при пациенти, приемащи ВВ. Допълнително е изчислено, че коефициентът на вероятност за настъпване на фрактури при употреба на ВВ е 0.68. Тази стойност се отнася за всяка фрактура и се запазва след коригиране на анализа за възраст, ТТ, прием на медикаменти и начин на живот (277). Ретроспективно проучване (2004) сред мъже и жени на възраст от 30 до 79 години също установява, че ВВ намаляват фрактурния риск. В допълнение се отчита устойчив ефект, когато се добави тиазиден диуретик (315). Аналогично Yang и съавт. (2011) отчитат по-висока КМП на ниво бедрена шийка и лумбални прешлени, както и по-нисък риск от счупвания при мъже на възраст  $\geq$  50 г., които приемат ВВ, спрямо контролна група без ВВ. Данните са почти идентични при възрастни жени (390). Освен това в ретроспективен анализ на Song и съавт. (2012), включващ 501 924 лица на възраст  $\geq$  65 г., е установено, че  $\beta$ 1-селективните блокери намаляват риска от счупвания в сравнение с други класове антихипертензивни средства (390). В метаанализ на Yang и съавт. (2012), включващ 13 обсервационни проучвания с анализирани общо 907 000 лица на възраст 40–80 г., аналогично се отчита, че употребата на ВВ намалява с

около 17% риска от всякакви фрактури (391). Връзката между употребата на ВВ и риска от счупване е независима от възраст, КМП и други клинични рискови фактори. Подгруповият анализ предполага, че асоциацията е главно за  $\beta$ 1-селективните блокери, но не и за неселективните представители. Последващ метаанализ на Toulis и съавт. (2013), включващ 1 644 570 лица, потвърждава тези по-ранни открития и отбелязва, че относителният риск от фрактури е приблизително 15% по-нисък при пациенти, лекувани с ВВ, в сравнение с контроли (355). В обобщение, наличните данни предполагат, че употребата на селективни ВВ е свързана с по-висока КМП и може да бъде независим фактор за намален риск от фрактури. **Блокери на калциевите канали:** Дихидропиридиновите калциеви антагонисти са вазодилататори, които блокират калциевите канали на съдово ниво и се използват широко за лечение на АХ. Не-дихидропиридиновите калциеви антагонисти от своя страна упражняват отрицателни инотропни и хронотропни ефекти. Инхибирането на волтаж-зависимия приток на калций от извънклетъчната среда, както и вътреклетъчното освобождаване на калций може обаче да повлияе на калциевия метаболизъм в костните клетки. Известно е, че остеокластите реагират на локалните промени в концентрацията на  $\text{Ca}^{2+}$ , а по време на костната резорбция настъпва увеличаването на цитозолния им  $\text{Ca}^{2+}$  чрез увеличен приток от екстрацелуларното пространство и чрез повишено освобождаване от вътреклетъчните структури. Така промяната в цитозолния  $\text{Ca}^{2+}$  се превръща в регулатор на костната резорбция. Проучвания с амлодипин предполагат, че медикаментът директно инхибира функцията на остеокластите и/или упражнява ефекта си индиректно чрез потискане секрецията на ПТХ с последващо инхибиране на остеокластната активност (129, 360). Допълнително е установено, че дихидропиридиновите калциеви антагонисти могат да регулират растежа и диференциацията на остеобластите и да стимулират функцията на тези клетки (196). Експериментален модел със зайци на Duriez и съавт. (1993) обаче показва, че нифедипинът може да причини загуба на трабекуларна костна маса, спад в образуването на епифизарната кост и намалено минерално отлагане в костните пластинки (101). От друга страна, Halici и съавт. (2008) установяват, че амлодипин в дози 1 и 3 mg/kg значително повишава концентрациите на калций и фосфор в бедрените кости на оваректомирани плъхове, в сравнение с контроли (138). Наблюденията при хора също показват нееднозначни резултати. В проучване на Albers и съавт. (1991) при 11 мъже се установява, че приемът на нифедипин не води до промяна в нивата на костните маркери (17). В 8-седмично проучване с амлодипин на Zacharieva и съавт. (2003) също не се установява съществена промяна в маркерите за костното remodelиране (6). От друга страна, Zofkova и съавт. (1995) установяват при 11 постменопаузални жени с остеопороза, че нифедипинът инхибира секрецията на ПТХ, но не отчитат промяна в нивата на ОС (404). Fagher и съавт. (1999) пък установяват статистически значимо повишаване на нивата на серумния калций при пациенти с хипертония, лекувани с верапамил 480 mg/ден (108). От друга страна при пациенти, лекувани с нифедипин и низолдипин, е наблюдавано намаление на плазмените нива на калцитонин (61). В друго 12-седмично проучване (2013) е установено, че амлодипинът повишава значително нивото на витамин D при пациенти с новодиагностицирана АХ в сравнение с валсартан (27). Наблюденията на Matta и съавт. (2015) и Perezcastrillon и съавт. (2005) показват обаче, че КМП (на ниво лумбален отдел, бедро, радиус), метаболитните костни маркери (включително АФ, съотношение калций/креатинин, оксопролиназа/креатинин в урина) и регулиращите хормони (тестостерон, ПТХ, витамин D, калцитонин) не показват значима разликата между нифедипиновата група и контролната група (240, 281). В обобщение, данните за блокери на калциевите канали и костното здраве са ограничени и неубедителни, но изглежда малко вероятно тези медикаменти да имат

някакъв клинично значим ефект върху костите. **Нитрати:** Медикаментите от тази група са донор на NO, който е мощен вазодилатор. Те често се използват при ангина пекторис, сърдечна недостатъчност и като потенциално допълнително средство към антихипертензивната терапия. Наблюденията сочат, че този клас медикаменти може да има и плеотропен ефект върху костното здраве. Известно е, че проинфламаторните цитокини индуцират производството на NO в остеобластоподобните клетки, което има отношение към регулацията на клетъчния растеж (293). Освен това индуцираното производство на NO в остеобластоподобните клетки и в костите на фетални мишки се свързва с потискане на остеокластната костна резорбция (225). В животински модели е установено, че нитроглицеринов (NTG) мехлем, донор на NO, предотвратява загубата на кост при овариектомирани плъхове, като е отчетено повишаване на КМП с около 20% (157). Подобни резултати се наблюдават и от клиничните проучвания. В проспективно проучване (1998) при 6201 възрастни жени (317 приемат ежедневно нитрати, а 74 – интермитентно) се установява, че ежедневният и интермитентният прием на нитрат се свързва с по-висока КМП на ниво бедро, спрямо контролна група лица, които не приемат нитрат (167). От друга страна, рандомизирано контролирано проучване (2004) сравнява ефекта на изосорбид мононитрат (ISMO) 5 или 20 mg/ден с плацебо за период от 12 седмици при 144 здрави постменопаузални жени с T score на бедро между 0 и  $-2,5$  SD (168). В сравнение с плацебо групата жените, приемащи 20 mg ISMO, имат намаляване на нивото на NTx с 45% и увеличение на нивото на серумната кост-специфична АФ с 23%. Жените, приемащи 5 mg ISMO, показват 36% намаление на NTx и 16% увеличение на серумната кост-специфична АФ. Този модел предполага, че ISMO намалява костната резорбция и увеличава костното образуване по дозозависим начин. В кохортно проучване от Великобритания (2006), което съпоставя 124 655 лица с фрактури и 373 962 съответстващи по възраст и пол контроли, допълнително се отчита, че използването на нитрати намалява риска от всякакви фрактури с 11% при жени и мъже. Рискът от бедрени фрактури обаче намалява с 15% при жените, но не и при мъжете (300). В обобщение, нитратите като донор на NO са склонни да запазят или дори да увеличават КМП, като интермитентният им прием изглежда има по-голям ефект върху костта спрямо непрекъснатата употреба. Освен това обсервационните изследвания предполагат, че тези медикаменти могат да редуцират фрактурния риск. Допълнително се смята, че използването на нитрати с кратка продължителност на действие е свързано с по-голямо намаляване на фрактурния риск спрямо използването на препарати с бавно освобождаване, което може да бъде обяснено с потенциала за тахифилаксия. **Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕI):** Компоненти на РААС като ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ) и ангиотензин II (АТII) се експресират в остеобластите и остеокластите (142, 166). Това предполага съществуването на локална РААС в костната тъкан, която повлиява директно костния метаболизъм. Въпреки твърденията, че АТII има стимулиращо действие върху остеобластите (152, 204), той вероятно уврежда костната структура, като активира костната резорбция (142), а крайният резултат е свързан с намалена костна маса. В остеобластните прекурсори АТII стимулира синтеза на ДНК и колаген. В същото време потиска диференциацията на остеобластните клетки, намалява активността на АФ, образуването на кост (137) и минерализацията, насърчена от зрелите остеобласти (137). Освен това чрез рецепторите си, разположени в остеобластите, АТII стимулира освобождаването на медиатори, които от своя страна могат да активират остеокластите (152). Смята се, че АТII може да действа на клетките, участващи в костния метаболизъм, и косвено – чрез регулиране на капилярния кръвоток в костния мозък (142) и чрез намаляване постъпването на калций в костта. От друга страна, АТII може да повлияе калциевия метаболизъм чрез ендокринни

механизми. Здрави доброволци, приемащи този пептид, показват понижаване на  $\text{Ca}^{2+}$  и повишаване на ПТХ. Това предполага активиране на костния обмен с последващо намаляване на костната маса и влошаване на качеството на костта (130). В съответствие с тези данни са и наблюденията при жени с мутация в гена за АСЕ, водеща до високи нива на АТII. При засегнатите лица се отчитат повишени нива ПТХ, увеличена калциурия и тенденция към по-ниска костна маса (282). От друга страна, проучвания при животински модели показват, че инхибирането на АТII сигналния път може да предотврати остеопорозата (325) чрез увеличаване на костната маса и сила (99) посредством ускоряване на костното заздравяване и ремоделиране (120). Взети заедно, доказателствата подсказват, че инхибирането на РААС може да помогне за намаляване на фрактурния риск чрез подобряване на костния състав и структура. Въпреки тези данни, клиничните проучвания, оценяващи въздействието на АСЕI върху калциево-фосфорния метаболизъм и костната маса, са противоречиви. Townsend и съавт. (1990) например не откриват промени в параметрите на калциевия метаболизъм при включване на каптоприл (357). В 12-седмично проучване с квионаприл Ruig и съавт. (1994) отчитат обаче намаляване на калциурия с 15% (83), но в анализа липсва оценка на костната маса или други параметри на калциево-фосфорния метаболизъм. От друга страна, Perez-Castrillón и съавт. (2003) оценяват въздействието на два АСЕI (квионаприл и еналаприл) в продължение на 52 седмици при мъже и жени с АХ. Авторите не наблюдават промени в костната маса спрямо общата популация, но отчитат благоприятни метаболитни ефекти. След една година лечение нивата на калция в кръвта са по-високи, а калциурията намалява (282). При добавяне на тиазиден диуретик се установява засилване на ефекта. В друго проспективно кохортно проучване (2006), включващо 50 жени в постменопаузална възраст с АХ, е установено обаче, че АСЕI фозиноприл предотвратява загубата на КМП на ниво лумбални прешлени и бедрена шийка в сравнение с нелекувани контроли (119). Проучване от Китай (2006) с 3887 лица (1929 жени и 1958 мъже) показва аналогично, че използването на АСЕI е независимо свързано с по-висока КМП на ниво бедро при жените и по-висока КМП на всички скелетни места при мъжете. Връзката се запазва и след коригиран анализ, включващ други антихипертензивни медикаменти, остеопороза, сърдечносъдови рискови фактори и начин на живот (229). Някои автори отчитат и благоприятен ефект по отношение на фрактурите при използване на АСЕI за дълъг период от време. Проучване (2006), включващо 124 655 лица с фрактури и 373 962 съответни по възраст контроли, показва, че относителният риск от всякакви фрактури намалява със 7% при употреба на АСЕI (301). Метаанализът на 54 проучвания (2006), от които само едно обаче е с АСЕI (134 пациенти), също показва значително намаление на фрактурите при употреба на този клас медикаменти (378). От друга страна, проспективно кохортно проучване (2012) при 3 494 мъже не потвърждава тези констатации (200). Друг обобщен анализ на Cheng и съавт. (2017) отчита дори повишен риск от фрактури при употреба на АСЕI, като връзката е по-силна при лица > 65 г. (75). **Блокери на ангиотензиновия рецептор (ARB):** Тези медикаменти могат да имат благоприятно въздействие върху костната маса чрез подобен на АСЕI механизъм на действие, свързан с предотвратяване на вредното въздействие на АТII върху костите. Изследване при опитни животни (2001) с лосартан не установява обаче значителни промени в КМП, костното минерално съдържание или морфометричните костни параметри спрямо контролите (55). От друга страна, Izu и съавт. (2009) демонстрират при опитни животни значително увеличение на костната маса при прилагане на тип 2 ARB, докато тип 1 ARB не подобряват костната маса (166). **АСЕI спрямо ARB:** В преобладаващата част от проучванията се прави директна съпоставка между АСЕI и ARB. Експериментално проучване на Вауаг и съавт. (2015) показва, че АСЕI имат благоприятно

ятно въздействие върху зарастването на фрактурите, докато ARB не успяват да демонстрират полезни ефекти (37). От друга страна, Kunutsor и съавт. (2017) в популационно проучване, включващо мъже и жени на възраст 53–74 г., не откриват връзка между употребата на ACEI или ARB и риска от фрактури (198). Анализите на други две големи проучвания показват обаче, че употребата на ACEI или ARB е свързана с намален риск от бедрени фрактури (309, 335). Едновременно с това са констатирани повишен риск от вертебрални фрактури и намален риск от фрактури на китката при употреба на ACEI (79, 335), докато при употреба на ARB се наблюдава намален риск от фрактури на китката и таза (335). Въпреки разнопосочните данни се смята, че ACEI и ARB могат да бъдат полезни за пациенти с АХ и остеопороза. Безспорно обаче са необходими допълнителни проучвания с по-голям брой пациенти и с по-дълги периоди на проследяване за цялостна оценка на ефектите на ACEI и ARB върху костното здраве.

## **Заключение**

Независимо от наличието на известни противоречия в литературата за връзката между костното здраве и АХ, се приема, че високите стойности на АН упражняват пагубно въздействие върху костната физиология. Следователно пациентите с АХ и особено възрастните мъже и жените в постменопаузална възраст следва да бъдат изследвани за остеопороза (389). От друга страна, при компрометирано костно здраве е уместно съпътстващите антихипертензивни медикаменти да бъдат модифицирани, така че да се предотврати допълнителната загуба на костна маса. Става ясно, че правилно подбраната антихипертензивна терапия може да бъде полезна и за предотвратяване на евентуални фрактури. Тиазидните диуретици например модулират калциевата хомеостаза и обезпечават по-ниска уринна екскреция на калций. Следователно този клас медикаменти може да намали риска от счупвания чрез ефекта си върху костната маса. Доказателствата също предполагат, че тиазидните диуретици оказват пряк ефект върху костта, като насърчават костното образуване. От друга страна, ВВ могат да упражнят своето благоприятно въздействие върху костите, като блокират неблагоприятните ефекти на симпатиковата нервна система върху костната тъкан. Употребата на нитрати се асоциира с намаляване на честотата на фрактурите, тъй като този клас медикаменти имат потенциала да намаляват костната резорбция и да увеличават костното образуване по дозозависим начин. Спиронолактонът също има потенциал да запазва КМП и може да бъде свързан с намаляване на фрактурния риск. ACEI и ARB могат да бъдат полезни за пациенти с АХ и влошено костно здраве, макар че съществуват разнопосочни литературни данни за ефектите им върху калциево-фосфорния метаболизъм и костната маса. Блокерите на калциевите канали изглежда нямат клинично значим ефект върху костите. Бримковите диуретици обаче упражняват негативен ефект върху здравето на костите и са свързани с повишен риск от фрактури.

## **Обобщение**

За асоциацията между остеопорозата и MetC се говори отдавна, но резултатите от многобройните клинични проучвания са противоречиви. Ясно е, че зависимостите между метаболитните промени и костния интегритет са сложни и разнопосочни. Вероятно различният брой, комбинация и степен на изява на различните компоненти на синдрома при отделните индивиди могат да допринесат за тези несъответни резултати.

Все пак костите не са инертни структури, а са сравнително динамична тъкан, която може да оказва влияние върху метаболитните процеси в организма. Във връзка с това зависимостите

между костния интегритет и МетС следва да се разглеждат двупосочно.

След коригиране на ефектите от механичното натоварване, упражнено от ТТ, зависимостта между МетС и костния интегритет се очертава като незначителна или отрицателна. Провъзпалителните, прооксидативните и прокалциуричните промени вероятно допринасят за отрицателните ефекти на МетС върху костите, а медикаментозното компенсиране на метаболитния профил би могло да облекчат негативните ефекти върху костта. Въпреки това, прекомерната загуба на тегло може да бъде пагубна за костта, но физическата активност би могла да балансира този негативен ефект. Комбинацията от ограничаване на калорийния прием и двигателна активност може да насърчи намаляването на мастната маса, като същевременно запази мускулната и костната маса. По този начин правилно съчетаната медикаментозна и немедикаментозна компенсация на МетС може да бъде от полза не само за сърдечносъдовата система, но и за скелетната система.

Поради противоречивите резултати от клиничните изпитвания за връзката между два социалнозначими здравни проблема решихме да проведем срезово проучване, за да анализираме възможните асоциации на МетС и неговите компоненти с костното здраве при жени в постменопаузална възраст.

### **III. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗИ**

#### **1. Цел**

Да се установи връзка между костното здраве при постменопаузални жени и техния метаболичен профил чрез съпоставка на някои метаболични параметри и инфламаторни маркери и да се оцени взаимовръзката на метаболичния синдром с костния интегритет.

#### **2. Задачи**

1. Оценка на костното здраве чрез провеждане на остеодензитометрия на ниво лумбални прешлени и бедро, изследване на маркери на костната обмяна и изчисляване на фрактурен риск.
2. Оценка и анализ на връзката на възрастта и давността на менопаузата с костното здраве.
3. Оценка и анализ на връзката на някои антропометрични, хормонални, метаболични и инфламаторни параметри с костното здраве в постменопаузална възраст.
4. Оценка и анализ на връзката на артериалното налягане и приема на антихипертензивни медикаменти с костното здраве в постменопаузална възраст.
5. Оценка и анализ на комплексната връзка на метаболичния синдром с костното здраве в постменопаузална възраст.
6. Определяне на рисков профил за компроментирано костно здраве в постменопаузална възраст.

#### **3. Хипотези**

1. Напредналата възраст и давността на менопаузата са водещи детерминанти за влошено костно здраве при постменопаузални жени.
2. По-високото телесно тегло вероятно противодейства на прекомерната костна загуба при жени в постменопаузална възраст.
3. Липидните показатели и параметрите на въглехидратната обмяна биха могли да бъдат допълнителни детерминанти на костно здраве при постменопаузални жени.
4. Артериалната хипертония и особено недобрят ѝ контрол вероятно е допълнителен рисков фактор за костното здраве при жените в постменопаузална възраст.
5. Различният брой и степента на изява на всеки от компонентите в рамките на метаболичния синдром, както и подходът за тяхната компенсация вероятно определят комплексната зависимост между метаболичния синдром и костта.



## IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 1. Селекция на участниците

В периода 09.2019 г. – 10.2020 г. се подбраха за изследване постменопаузални жени на възраст > 45 г. от Североизточна България. Пациентките бяха селектирани в хода на хоспитализацията им в Клиниката по ендокринология и болести на обмяната на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна или след проведен преглед в консултативния кабинет към клиниката.

#### Включващи критерии:

1. Жени с предварително подписано информирано съгласие за включване в проучването;
2. Жени в постменопаузална възраст с липсващ менструален цикъл от  $\geq 1$  г.

#### Исключващи критерии:

1. Жени без подписано информирано съгласие за включване в проучването;
2. Жени с ятрогенна и преждевременна менопауза (<40 г.в.);
3. Жени, употребявали или употребяващи медикаменти, които повлияват костния метаболизъм (хормонотерапия, кортикостероиди, антиконвулсанти, медикаменти за лечение на остеопороза);
4. Жени с анамнеза за малигнено заболяване;
5. Жени с данни за остро и хронично възпаление;
6. Жени с тиреоидна и паратиреоидна дисфункция;
7. Жени с ограничена физическа активност (имобилизация, парализа);
8. Жени с чернодробно и/или бъбречно заболяване;
9. Жени с известен захарен диабет и/или прием на антидиабетни медикаменти.

### 2. Клинични методи

След предварително подписано информирано съгласие участниците преминаха през структурирано медицинско интервю и задълбочен медицински преглед.

2.1. Събрани бяха данни за давност на менопаузата, настоящи и минали заболявания, наличие на предшестващи фрактури, употреба на медикаменти (в миналото и към момента на изследването), вредни навици (в това число прием на алкохол и тютюнопушене), фамилна анамнеза за остеопороза и/или фрактури.

2.2. Данните от клиничния преглед включваха:

- Определяне на **антропометрични показатели** – ръст (см), телесно тегло (кг), обиколка на талия (см) и изчисляване на индекс на телесна маса (ИТМ =  $\text{кг}/\text{м}^2$ ).
  - Съобразно определения ИТМ лица бяха разделени в три групи:
    - Нормално телесно тегло – ИТМ 18.5–24.9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ;
    - Наднормено телесно тегло – ИТМ 25–29.9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ;
    - Затлъстяване – ИТМ > 30  $\text{кг}/\text{м}^2$ .
- Измерване на **артериално налягане**: систолното (САН) и диастолното (ДАН) АН бяха измерени с калибриран сфигмоманометър в седнало положение на доминантната ръка след 10 мин почивка. За анализ бяха използвани средните стойности от три измервания, извършени през интервал от 5 минути.
  - В зависимост от наличието и степента на увреждане на прицелните органи спо-

ред медицинската документация, съобразно класификацията на СЗО, лицата с АХ бяха разпределени в 3 групи:

- I стадий АХ – без органни увреждания;
- II стадий АХ – леки органни увреждания;
- III стадий АХ – тежки органни увреждания.

### 3. Лабораторни методи

- Кръвните проби за определяне на хормонални, метаболитни и инфламаторни параметри, както и за изследването на серумни маркери на костната обмяна са взети сутрин на гладно след най-малко 8-часов период без прием на храна и течности, съдържащи калории.
- Част от венозната кръв е взета в лед, след което центрофугирана на 4000 оборота за 15 мин, а отделеният серум е съхранен на  $-70^{\circ}\text{C}$  до изработването на маркера за костно формиране остеокалцин и проинфламаторния цитокин TNF alfa.
- От капилярна кръв, взета сутрин на гладно след най-малко 8-часов период без прием на храна и течности, съдържащи калории, е изработен разширен кръвно-газов анализ и е определено нивото на  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Взета беше и проба от първа порция сутрешна урина, която се съхрани на  $-70^{\circ}\text{C}$  до изработването на уринния маркер за костна резорбция пирилинкс D в съчетание с ниво и на креатинин в урината.
- Лабораторният анализ на изследваните параметри беше проведен в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“, Варна.

#### Изследвани лабораторни параметри:

- **Биохимични показатели: Плазмена глюкоза:** определена ензимно, по хексокиназен метод (Olympus и Advia 1800). **Липиден профил:** определен чрез ензимен калориметричен метод с директно определяне на HDL-холестерол и изчисляване на LDL-холестерол (Olympus и Advia 1800). **Ниво на пикочна киселина:** определено чрез ензимен метод с уриказа (анализатор Olympus и Advia 1800). **Алкална фосфатаза:** определена чрез кинетичен колориметричен метод (анализатор Olympus и Advia 1800). **CRP:** определен чрез имунотурбидиметричен анализ (анализатор Olympus и Advia 1800). **АСАТ и АЛАТ:** определени чрез модифициран IFCC кинетичен двустъпален тест на Варбург (анализатор Olympus и Advia 1800). **Креатинин:** определен чрез Яфе – кинетичен метод (анализатор Olympus и Advia 1800) с изчислена гломерулна филтрация (eGFR) по формулата Cockcroft-Gault Equation. **Серумен и уринен калций:** определени чрез колориметричен метод с Аресназо III (анализатор Olympus). **Серумен и уринен фосфор:** определени чрез колориметричен метод с образуване на молибденово синьо (анализатор Olympus).
- **Нивото на 25(OH)D, ТСХ, ПТХ, инсулин:** определени чрез хемилуминисцентен имуноанализ на анализатор Immulite 2000.
- **Маркер за костно формиране остеокалцин (OC):** определен чрез хемилуминисцентен имуноанализ с анализатор Immulite 2000. Методът определя количеството на интактните молекули OC и не отчита фрагментните форми. Изследванията са направени според протоколните изисквания на производителя. Серумните нива на OC са отчете-

ни в ng/ml при референтни граници < 2.2–22 ng/ml.

- **Маркер за костна резорбция Beta Crosslaps:** определен чрез електрохемилюминисцентен имуноанализ с анализатор Cabas 6000. Този анализ е специфичен за омержените изомеризирани фрагменти на колаген тип I, независимо от естеството на омержената връзка (например пирол, пиридинолини). Специфичността на анализа се гарантира чрез използването на 2 моноклонални антитела, всяко разпознаващо линейни бета-8АА октапептиди (ЕКАНД-бета-GGR). Следователно анализът определя количествено всички фрагменти от разграждането на колаген от тип I. Серумните нива на Beta Crosslaps са отчетени в ng/ml при референтни граници за постменопаузална възраст 0.104–1.008 ng/ml.
- **Маркерът за костна резорбция пирилинкс D:** определен чрез ензимен хемилуминисцентен имуноанализ с анализатор Immulite 2000. Методът определя количеството дезоксипиридинолин в урината. Нивата на маркера за костна резорбция са отчетени в pmol/l. За да се коригират вариациите в уринния поток, беше необходимо и определянето на концентрацията на креатинин в урината, която е отчетена в mmol/l. Във връзка с това резултатите са представени като отношение на **пирилинкс D и креатинина в урината (DPD/Cr)** и са отчетени в pmol/mmol при референтни граници за жени в постменопаузална възраст 3.0–7.4 nmol/mmol.
- **Тумор некрозис фактор алфа (TNF alfa):** Серумните нива са измерени чрез ELISA-метод (enzyme-linked immunosorbent assays), с готов тестов набор на Diaclone, Франция. Методът отчита качествено и количествено нивото на TNF alfa в супернатанти, буферирани разтвори или серумни и плазмени проби. Този анализ разпознава както естествения, така и рекомбинантния човешки TNF alfa. Изследванията са направени според протоколните изисквания на производителя. Серумните нива на TNF alfa са отчетени в pg/ml при референтни граници 0–8 pg/ml.

4. След проведените клиничко-лабораторни изследвания беше определено наличието на **метаболически синдром** съобразно обединените критерии от 2009 г. на Международната диабетна федерация (IDF), Американската сърдечна асоциация (AHA), Националният институт за сърце, бял дроб и кръв (NHBLI), Световната федерация по сърце (WHF) и Международната асоциация за изследване на затлъстяването (IASO).

– При наличие на три или повече от следните отклонения се прие, че лицата са с MetC: висцерално затлъстяване (обиколка на талия  $\geq 80$  cm); хипертриглицеридемия ( $\geq 1.7$  mmol/L), нисък HDL-холестерол ( $< 1.3$  mmol/L) или прием на медикаменти за дислипидемия; повишено АН (САН  $\geq 130$  mmHg и/или ДАН  $\geq 85$  mmHg) или прием на антихипертензивни медикаменти; ниво на кръвна глюкоза на гладно  $\geq 5.6$  mmol/L.

## 5. Функционално изследване

- Стандартен **орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ):** изследването се извърши сутрин след поне 8 часа ношен глад, със 75 гр глюкоза на прах, разтворена в 250–300 мл вода, приета за около 5 мин в седнало положение. Кръвните проби са взети изходно (0 мин) и на 2-ри час (120 мин).
- Изчисляване на **НОМА-index** (homeostasis model assessment) по формулата: серумен инсулин на гладно (mIU/L)  $\times$  плазмена глюкоза на гладно (mmol/L) / 22.5.

## 6. Инструментални изследвания

- Чрез **рентгенография** на лумбални прешлени в проекция фас и профил се оцени наличието или липсата на вертебрални фрактури.
- Измерване на КМП (BMD и T score) на ниво лумбални прешлени и проксимален фемур чрез **двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA)** с апарат Lunar Prodigy Vx-1L (GE Medical, Medison, WI, USA)

Съобразно резултатите от остеометрията жените се разделиха в три групи според най-ниската КМП на ниво лумбални прешлени, усреднената стойност от всички зони на проксималния фемур и бедрената шийка:

- **Здрави лица -T-score**  $\pm 1$  SD;
- **Остеопения** – T-score от  $-1$  до  $-2,5$  SD;
- **Остеопороза** – T-score  $\leq -2,5$  SD

–10-годишната вероятност за бедрена фрактура (HF) и 10-годишната вероятност за голяма остеопоротична фрактура (MOF) се определиха чрез Инструмент за оценка на риска от счупване – Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) на Университета Шефилд, Великобритания (<https://www.sheffield.ac.uk>). Изчисляването на фрактурния риск се проведе по формула за кавказката раса, като се използва BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) на ниво бедрена шийка.

## 7. Статистически анализ

Данните са обработени със SPSS v. 20.0 за Windows. При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост  $p < 0.05$  при доверителен интервал 95%.

### Използвани статистически методи:

- Дисперсионен анализ (ANOVA)
- Вариационен анализ
- Корелационен анализ (Pearson's R; Spearman correlation)
- Регресионен анализ – унивариантен и многофакторен линеен стъпков анализ
- Анализ за оценка на риска (OR)
- ROC curve анализ за определяне на прагови стойности
- Сравнителен анализ (оценка на хипотези) –  $\chi^2$ , t-test
- Графичен и табличен метод на изобразяване на получените резултати.

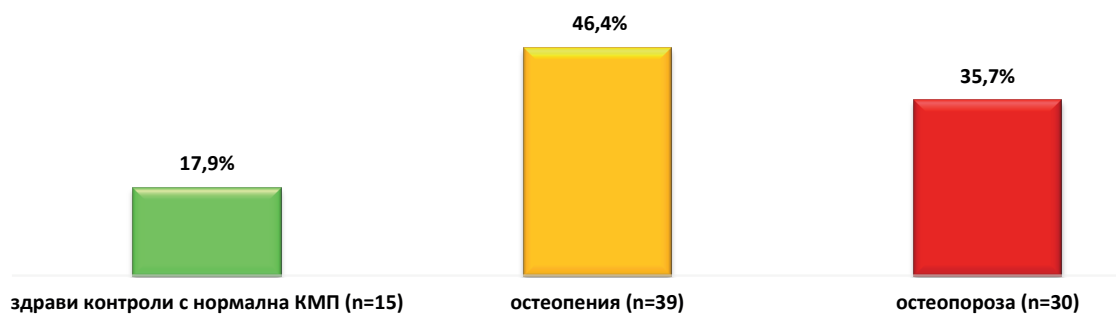
## V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 1. Оценка на костното здраве при постменопаузални жени чрез провеждане на остеодензитометрия на ниво лумбални прешлени и бедро, изследване на маркери на костния метаболизъм и изчисляване на фрактурен риск

В проучването са включени 84 лица. Те са на възраст между 46 и 75 г. при средна възраст в общата извадка  $60.54 \pm 7.07$  г. Давността на МП е между 1 и 24 г. при средна давност на МП в общата извадка  $11.45 \pm 6.62$  г.

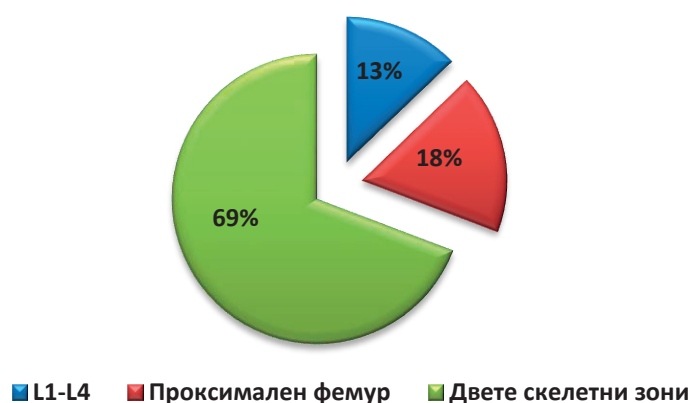
#### Оценка на костното здраве според проведената остеодензитометрия

Съобразно резултатите от проведената остеодензитометрия лицата се разделиха в три групи според най-ниската КМП на ниво лумбални прешлени, усреднената стойност от всички зони на проксималния фемур и бедрената шийка (фиг. 1).

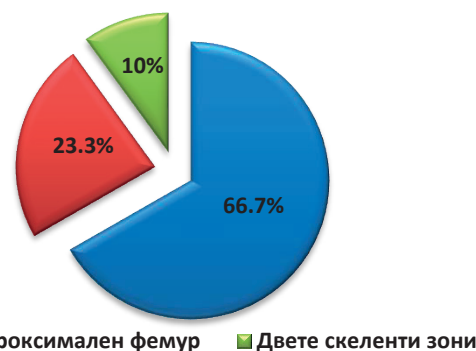


Фигура 1. Разпределение на изследваните лица според КМП

Отчетоха се някои различия в разпределението на засегнатите скелетни региони при лицата с компрометирана костна плътност (фиг. 2, фиг. 3).



Фигура 2. Разпределение на засегнатите скелетни региони при лицата с остеопения



**Фигура 3.** Разпределение на засегнатите скелетни региони при лицата с остеопороза

В групата на остеопенията прави впечатление преобладаващото ангажиране едновременно на двата скелетни региона, докато в групата с остеопороза превалява изолираното засягане на лумбалния отдел на гръбначния стълб. Въпреки това беше установена сигнификантна разлика на КМП във всички оценени скелетни участъци между трите групи (табл.1). Данните от проведените сравнителни анализи в настоящото проучване показват, че измененията в КМП в постменопаузална възраст съответстват на прогресията на заболяването.

**Таблица 1.** Сравнителен анализ на T score/BMD

Показател		Здрави контроли	Остеопения	Остеопороза	P value
L1	T score ( $\pm$ SD)	$-0.39 \pm 0.55$	$-1.23 \pm 0.81$	$-2.43 \pm 0.99$	< 0.001
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$1.08 \pm 0.06$	$0.98 \pm 0.09$	$0.84 \pm 0.12$	< 0.001
L2	T score ( $\pm$ SD)	$-0.15 \pm 1.02$	$-1.28 \pm 0.87$	$-2.87 \pm 0.84$	< 0.001
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$1.18 \pm 0.12$	$1.05 \pm 0.10$	$0.85 \pm 0.10$	< 0.001
L3	T score ( $\pm$ SD)	$0.49 \pm 0.98$	$-0.67 \pm 0.85$	$-2.32 \pm 1.09$	< 0.001
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$1.26 \pm 0.12$	$1.12 \pm 0.10$	$0.92 \pm 0.13$	< 0.001
L4	T score ( $\pm$ SD)	$0.40 \pm 0.76$	$-0.72 \pm 1.09$	$-2.37 \pm 1.38$	< 0.001
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$1.24 \pm 0.09$	$1.12 \pm 0.13$	$0.92 \pm 0.17$	< 0.001
L1-L4	T score ( $\pm$ SD)	$0.18 \pm 0.76$	$-0.93 \pm 0.79$	$-2.36 \pm 0.96$	< 0.001
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$1.20 \pm 0.09$	$1.07 \pm 0.09$	$0.88 \pm 0.11$	< 0.001
Femoral Neck	T score ( $\pm$ SD)	$-0.51 \pm 0.48$	$-1.56 \pm 0.56$	$-2.04 \pm 0.72$	< 0.001
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$0.97 \pm 0.06$	$0.82 \pm 0.08$	$0.76 \pm 0.11$	< 0.001
Upper Neck	T score ( $\pm$ SD)	$-0.28 \pm 0.50$	$-1.46 \pm 0.76$	$-1.92 \pm 0.81$	< 0.001
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$0.78 \pm 0.06$	$0.64 \pm 0.09$	$0.59 \pm 0.09$	< 0.001
Lower Neck	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$1.14 \pm 0.08$	$0.98 \pm 0.08$	$0.91 \pm 0.11$	< 0.001
Ward's triangle	T score ( $\pm$ SD)	$-0.83 \pm 0.38$	$-2.07 \pm 0.59$	$-2.59 \pm 0.88$	< 0.001
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$0.80 \pm 0.05$	$0.63 \pm 0.08$	$0.57 \pm 0.11$	< 0.001
Trochanter	T score ( $\pm$ SD)	$0.05 \pm 0.59$	$-0.82 \pm 0.73$	$-1.47 \pm 1.04$	< 0.001
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$0.85 \pm 0.07$	$0.76 \pm 0.08$	$0.68 \pm 0.12$	< 0.001
Shaft	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$1.25 \pm 0.09$	$1.08 \pm 0.12$	$1.01 \pm 0.16$	< 0.001
Total Neck	T score ( $\pm$ SD)	$0.26 \pm 0.57$	$-0.78 \pm 0.68$	$-1.37 \pm 1.00$	< 0.001
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	$1.04 \pm 0.07$	$0.91 \pm 0.08$	$0.84 \pm 0.12$	< 0.001

(mean  $\pm$  SD; p value)

От проведения сравнителен анализ на оценените клинично-лабораторни показатели прави впечатление сигнификантната разлика във възрастта, давността на МП и ТТ между анализираниите според КМП групи. Допълнително се установи значимата разлика във фосфатурията и в нивото на TNF alfa (табл.2). Не беше установена съществена разлика по отношение на тютюнопушенето и алкохолната консумация между изследваните групи.

**Таблица 2.** Сравнителна характеристика на оценените клинично-лабораторни показатели между анализираниите според КМП групи

Показател	Здрави контроли	Остеопения	Остеопороза	P value
Възраст (г)	56.60 ± 6.58	60.21 ± 6.19	62.93 ± 7.59	<b>0.015</b>
Давност на менопаузата (г)	7.56 ± 4.79	9.92 ± 5.72	15.03 ± 6.99	<b>&lt; 0.001</b>
Обиколка на талия (см)	94.33 ± 9.34	91.03 ± 12.26	89.33 ± 11.15	0.387
Телесно тегло (кг)	74.47 ± 7.65	69.92 ± 11.18	65.43 ± 12.08	<b>0.033</b>
ИТМ (кг/м <sup>2</sup> )	27.64 ± 3.27	27.13 ± 4.01	26.49 ± 4.56	0.651
САН (mmHg)	119.33 ± 10.33	124.74 ± 13.18	125.33 ± 9.46	0.225
ДАН (mmHg)	74.33 ± 7.76	76.97 ± 8.61	79.67 ± 6.29	0.076
ТСХ (μIU/ml)	1.56 ± 1.08	1.75 ± 1.14	1.82 ± 1.07	0.761
ПТХ (pg/ml)	54.41 ± 20.56	49.49 ± 18.74	51.04 ± 17.37	0.685
25(ОН)D (ng/ml)	21.79 ± 9.72	23.51 ± 9.18	21.17 ± 8.95	0.561
Общ серумен Са (mmol/l)	2.39 ± 0.09	2.43 ± 0.09	2.44 ± 0.09	0.457
Капилярен Са <sup>2+</sup> (mmol/l)	1.20 ± 0.06	1.18 ± 0.07	1.18 ± 0.08	0.707
Са в урина (mmol/24 ч.)	4.35 ± 3.03	2.95 ± 2.84	3.44 ± 2.36	0.241
Серумен P (mmol/l)	1.22 ± 0.16	1.17 ± 0.14	1.15 ± 0.15	0.327
P в урина (mmol/24 ч.)	29.74 ± 21.09	18.47 ± 15.47	17.96 ± 8.93	<b>0.028</b>
eGFR (ml/min)	101.67 ± 24.14	91.74 ± 22.31	82.80 ± 23.47	<b>0.035</b>
КГ на гладно (mmol/l)	5.64 ± 0.51	5.57 ± 0.54	5.67 ± 0.65	0.773
КГ на 120 мин (mmol/l)	5.36 ± 1.08	6.06 ± 1.99	6.32 ± 1.78	0.244
Инсулин на гладно (μIU/ml)	10.39 ± 5.11	7.63 ± 3.52	9.12 ± 6.60	0.174
Инсулин на 120 мин (μIU/ml)	51.85 ± 19.78	46.87 ± 22.27	61.30 ± 52.07	0.253
НОМА index	2.66 ± 1.48	1.91 ± 0.92	2.33 ± 1.79	0.167
Общ холестерол (mmol/l)	5.43 ± 0.89	5.77 ± 1.37	5.77 ± 0.75	0.568
Триглицериди (mmol/l)	1.28 ± 0.62	1.19 ± 0.49	1.09 ± 0.45	0.469
LDL – холестерол (mmol/l)	3.34 ± 0.88	3.53 ± 1.21	3.55 ± 0.75	0.799
HDL – холестерол (mmol/l)	1.57 ± 0.33	1.69 ± 0.44	1.72 ± 0.36	0.485
LDL/HDL	2.22 ± 0.73	2.18 ± 0.77	2.19 ± 0.79	0.978
Холестерол/HDL	3.58 ± 0.85	3.54 ± 0.89	3.51 ± 0.95	0.968
Триглицериди/HDL	0.89 ± 0.61	0.79 ± 0.47	0.69 ± 0.39	0.392
Пикочна киселина (mcmol/l)	313.5 ± 79.4	275.67 ± 73.7	279.3 ± 66	0.212
TNF-alfa (pg/ml)	2.58 ± 6.81	4.25 ± 6.28	7.70 ± 10.37	<b>0.015</b>
CRP (mg/l)	4.16 ± 4.68	3.35 ± 4.66	4.57 ± 8.01	0.703
Креатинин (mcmol/l)	66.27 ± 14.24	64.82 ± 9.06	65.43 ± 11.6	0.908
ASAT (U/l)	22.98 ± 9.82	23.26 ± 12.52	22.51 ± 7.43	0.958
ALAT (U/l)	22.56 ± 10.17	23.43 ± 25.18	19.92 ± 11.59	0.745

(mean ± SD; p value)

## Оценка на костното здраве според маркерите на костния метаболизъм

Като основен маркер за костно формиране се анализира ОС, но бяха потърсени и допълнителни зависимости с нивата на алкалната фосфатаза (АФ), въпреки че кост-специфичната ѝ фракция се използва като показател за костно формиране. Като основни маркери за костно разграждане се анализира Beta Crosslaps в серум, взет сутрин на гладно, и съотношението **DPD/Cr** от първа порция сутрешна урина.

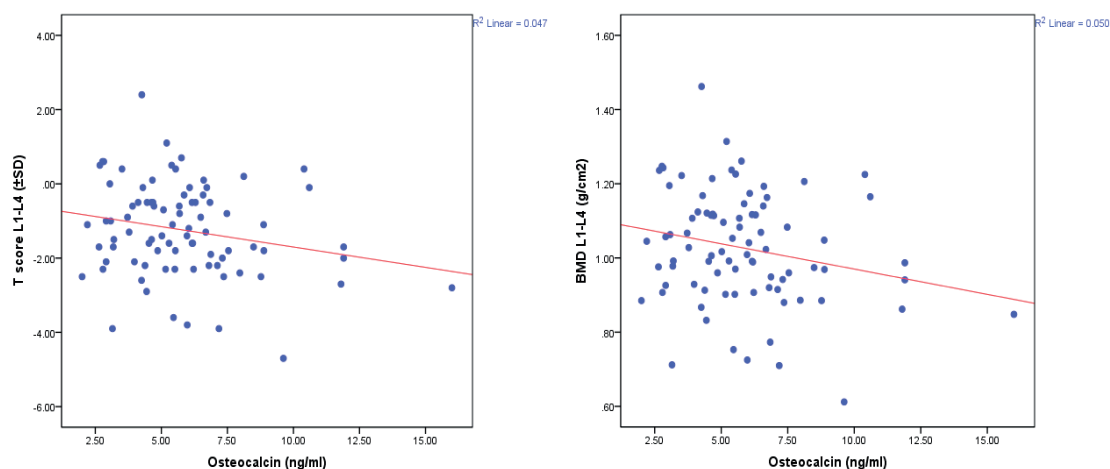
От проведенения сравнителен анализ на маркерите на костния метаболизъм между анализиранияте според КМП групи не се установиха сигнификантни разлики (табл. 3).

**Таблица 3.** Сравнителен анализ на маркерите на костната обмяна

Показател	Здрави контроли	Остеопения	Остеопороза	P value
Остеокалцин (ng/ml)	5.40 ± 2.55	5.37 ± 1.92	6.47 ± 2.95	0.155
Обща фракция на АФ (U/l)	70.33 ± 17.73	81.00 ± 26.40	86.50 ± 17.93	0.078
Beta Crosslaps (ng/ml)	0.48 ± 0.20	0.47 ± 0.15	0.48 ± 0.16	0.959
DPD/Cr (nmol/mmol)	5.85 ± 1.70	5.73 ± 1.98	6.28 ± 2.46	0.549

(mean ± SD; p value)

Резултатите от извършените корелационни анализи показват, че КМП на ниво лумбални прешлени се асоциира негативно с **ОС** (за T score L1-L4  $r = -0.218$ ,  $p = 0.047$ ; за BMD L1-L4  $r = -0.223$ ,  $p = 0.041$ ) (фиг. 4 а и б). Тази негативна връзка е най-значима на ниво L4 (за T score L4  $r = -0.291$ ,  $p = 0.007$ ; за BMD L4  $r = -0.291$ ,  $p = 0.007$ ).



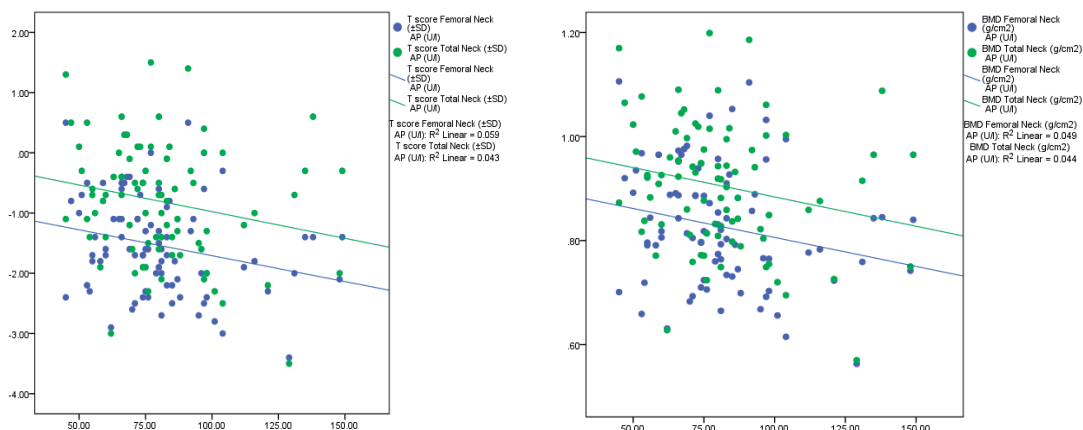
**Фигура 4 а) и б).** Корелационна зависимост на остеокалцин с КМП на ниво лумбални прешлени

Отрицателната зависимост между КМП и нивото на ОС се запазва след съобразяване на *възраст* (за T score L1-L4  $r = -0.246$ ,  $p = 0.025$ ; за BMD L1-L4  $r = -0.259$ ,  $p = 0.018$ ) и *давност на МП* (за T score L1-L4  $r = -0.251$ ,  $p = 0.022$ ; за BMD L1-L4  $r = -0.261$ ,  $p = 0.017$ ). От друга страна, негативната връзка между КМП и ОС се загубва при съобразяване на *ТТ* (за T score L1-L4  $r = -0.178$ ,  $p = 0.107$ ; за BMD L1-L4  $r = -0.183$ ,  $p = 0.098$ ), *ИТМ* (за T score L1-L4  $r = -0.176$ ,  $p = 0.112$ ; за BMD L1-L4  $r = -0.181$ ,  $p = 0.102$ ) и *ОТ* (за T score L1-L4  $r = -0.172$ ,  $p = 0.120$ ; за BMD L1-L4  $r = -0.176$ ,  $p = 0.111$ ).

При оценка на корелационната зависимост на **АФ** и КМП се установи, че серумният показател се асоциира негативно с двата индекса за костна плътност на ниво проксимален фемур и



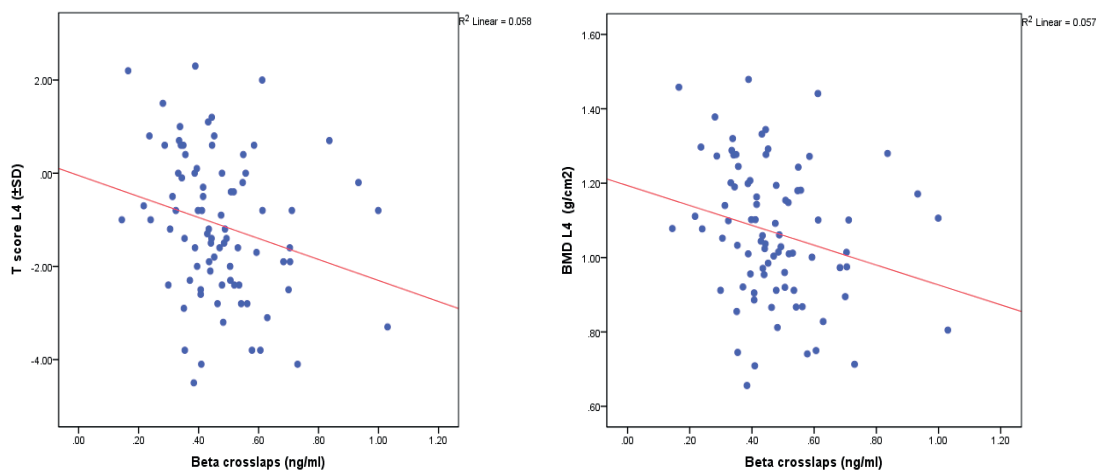
бедрена шийка (за T score Total Neck  $r = -0.208$ ,  $p = 0.05$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.210$ ,  $p = 0.05$ ; за T score Femoral Neck  $r = -0.242$ ,  $p = 0.026$ ; за BMD Femorel Neck  $r = -0.222$ ,  $p = 0.043$ ) (фиг. 5 а и б).



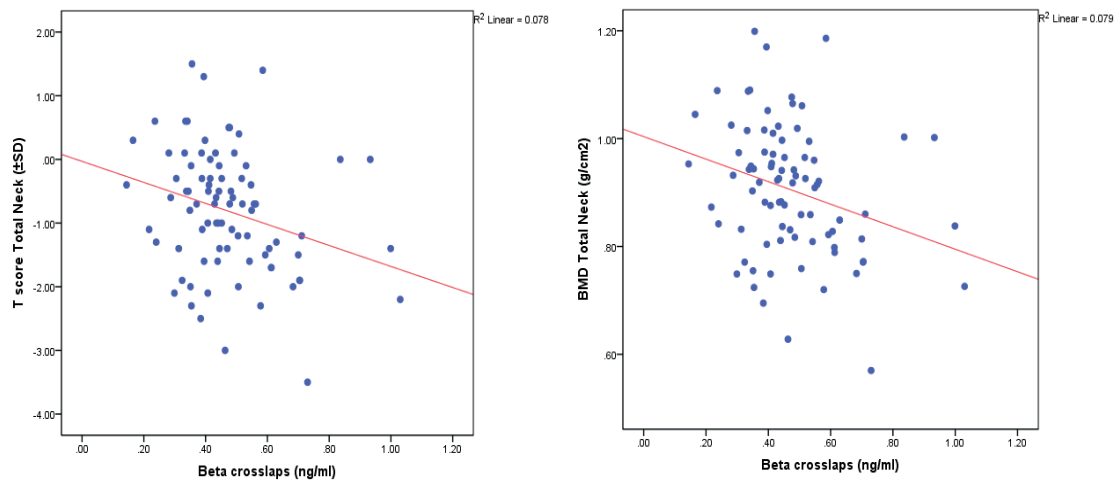
**Фигура 5 а) и б).** Корелационна зависимост между КМП на ниво Femoral Neck и Total Neck с нивата на алкалната фосфатаза

Тази негативна зависимост се запазва след съобразяване на *възраст* (за T score Total Neck  $r = -0.225$ ,  $p = 0.041$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.227$ ,  $p = 0.039$ ; за T score Femoral Neck  $r = -0.282$ ,  $p = 0.01$ ; за BMD Femorel Neck  $r = -0.252$ ,  $p = 0.021$ ), *давност на МП* (за T score Total Neck  $r = -0.230$ ,  $p = 0.037$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.232$ ,  $p = 0.035$ ; за T score Femoral Neck  $r = -0.291$ ,  $p = 0.008$ ; за BMD Femorel Neck  $r = -0.258$ ,  $p = 0.018$ ), *ТТ* (за T score Total Neck  $r = -0.240$ ,  $p = 0.029$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.242$ ,  $p = 0.028$ ; за T score Femoral Neck  $r = -0.263$ ,  $p = 0.015$ ; за BMD Femorel Neck  $r = -0.248$ ,  $p = 0.024$ ), *ИТМ* (за T score Total Neck  $r = -0.229$ ,  $p = 0.037$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.232$ ,  $p = 0.035$ ; за T score Femoral Neck  $r = -0.253$ ,  $p = 0.021$ ; за BMD Femorel Neck  $r = -0.233$ ,  $p = 0.034$ ) и *ОТ* (за T score Total Neck  $r = -0.261$ ,  $p = 0.017$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.264$ ,  $p = 0.016$ ; за T score Femoral Neck  $r = -0.281$ ,  $p = 0.0$ ; за BMD Femorel Neck  $r = -0.266$ ,  $p = 0.015$ ).

Резултатите от извършените корелационни анализи със серумния маркер за костна резорбция показват, че КМП на ниво L4 и проксимален фемур се асоциира негативно с **Beta Crosslaps** (за T score L4  $r = -0.240$ ,  $p = 0.028$ ; за BMD L4  $r = -0.238$ ,  $p = 0.029$ ; за T score Total Neck  $r = -0.279$ ,  $p = 0.01$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.281$ ,  $p = 0.01$ ) (фиг. 6 а и б, фиг. 7 а и б).



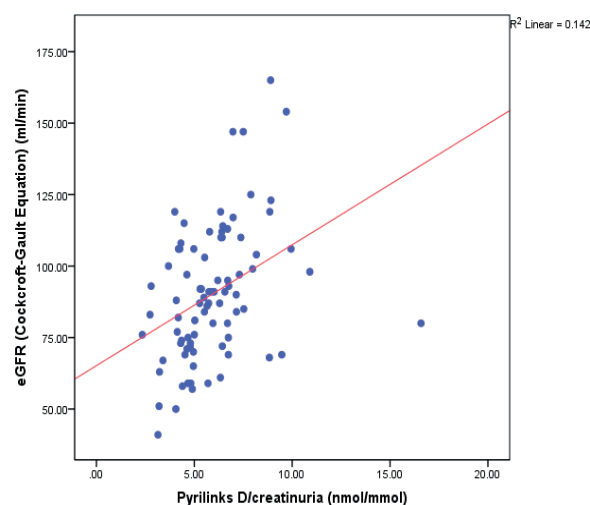
**Фигура 6 а) и б).** Корелационна зависимост на КМП на ниво L4 с Beta Crosslaps



Фигура 7 а) и б). Корелационна зависимост на КМП на ниво Total Neck с Beta Crosslaps

Тези зависимости се запазват след съобразяване на *възраст* (за T score L4  $r = -0.256$ ,  $p = 0.02$ ; за BMD L4  $r = -0.254$ ,  $p = 0.02$ ; за T score Total Neck  $r = -0.303$ ,  $p = 0.05$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.305$ ,  $p = 0.05$ ) и *давност на МП* (за T score L4  $r = -0.257$ ,  $p = 0.019$ ; за BMD L4  $r = -0.256$ ,  $p = 0.02$ ; за T score Total Neck  $r = -0.307$ ,  $p = 0.05$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.308$ ,  $p = 0.05$ ). От друга страна, негативната връзка остава значима само на ниво проксимален фемур след съобразяване на *ТТ* (за T score L4  $r = -0.208$ ,  $p = 0.059$ ; за BMD L4  $r = -0.206$ ,  $p = 0.062$ ; за T score Total Neck  $r = -0.253$ ,  $p = 0.021$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.255$ ,  $p = 0.02$ ) и *ИТМ* (за T score L4  $r = -0.205$ ,  $p = 0.063$ ; за BMD L4  $r = -0.203$ ,  $p = 0.065$ ; за T score Total Neck  $r = -0.251$ ,  $p = 0.022$ ; BMD на ниво Total Neck  $r = -0.253$ ,  $p = 0.021$ ). При съобразяване на *ОТ* негативната корелация се загубва в двете скелетни области (за BMD L4  $r = -0.174$ ,  $p = 0.116$ ; T score L4  $r = -0.174$ ,  $p = 0.113$ ; за BMD Total Neck  $r = -0.215$ ,  $p = 0.051$ ; T score Total Neck  $r = -0.213$ ,  $p = 0.053$ ).

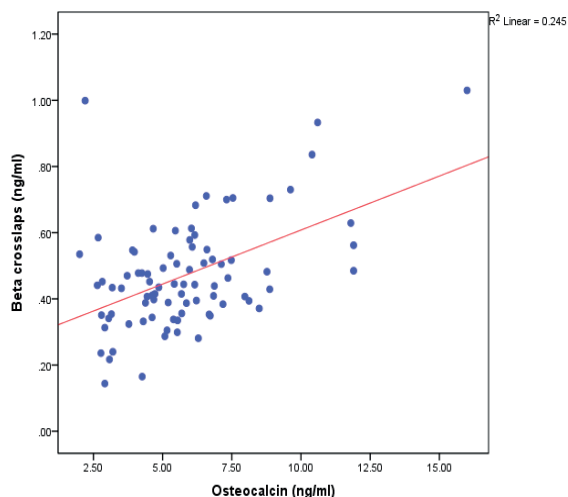
От друга страна, след извършените корелационни и регресионни анализи между КМП в изследваните скелетни области и съотношението **DPD/Cr** не се откриха сигнификантни зависимости. Установи се обаче умерена положителна корелация между съотношението **DPD/Cr** и гломерулната филтрация (eGFR) ( $r = 0.377$ ;  $p < 0.01$ ) (фиг. 8).



Фигура 8. Корелационна зависимост между съотношението пирилинкс D/креатинин в урина и eGFR

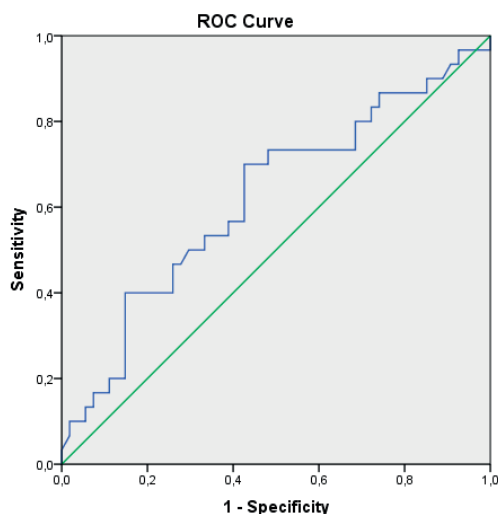
Проведеният впоследствие парциален корелационен анализ за зависимост между КМП и съотношението DPD/Cr показва сигнификантна негативна връзка само с T score и BMD и на ниво L2 (за T score L2  $r = -0.217$ ,  $p = 0.049$ ; за BMD на ниво L2  $r = -0.223$ ,  $p = 0.042$ ).

Допълнително беше установено, че ОС корелира положително с Beta Crosslaps ( $r = 0.504$ ,  $p < 0.001$ ) (фиг. 9). От друга страна, не се установи зависимост на нивата на ОС и Beta Crosslaps с нивата на АФ и съотношението DPD/Cr. Зависимост не беше намерена и между нивата на АФ и съотношението DPD/Cr.

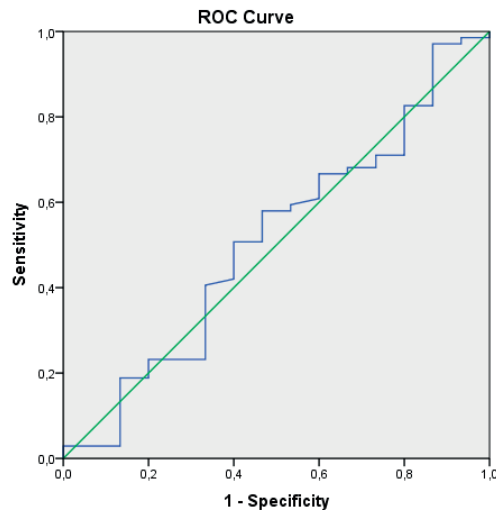


**Фигура 9.** Корелационна зависимост между остеокалцин и Beta Crosslaps

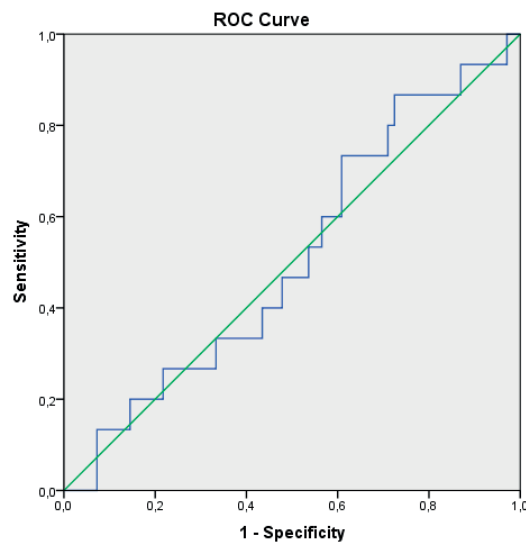
Установените по-високи нива на костните маркери при по-ниска КМП предполагат, че постменопаузалната остеопороза се свързва с по-високо ниво на костна обмяна. За да разграничим клиничната група и по-конкретно пациентите с остеопороза от здравите контроли, определихме прагови стойности (cut-off) на **ОС** (5.18 ng/ml (AUC = 0.621 (0.492–0.749),  $p = 0.006$ ) (фиг. 10), **Beta Crosslaps** (0.44 ng/ml (AUC = 0.510 (0.343–0.678),  $p = 0.008$ ) (фиг. 11) и съотношението **DPD/Cr** (5.67 nmol/mmol (AUC = 0.510 (0.355–0.666),  $p = 0.007$ ) (фиг. 12). Резултатите над определените прагови стойности свързваме с намаляване в костната плътност, докато нивата на костните маркери под тези стойности приемаме за оптимални.



**Фигура 10.** ROC Curve анализ за определяне на праговата стойност на остеокалцин за разграничаване на пациентите с остеопороза от здрави контроли



**Фигура 11.** ROC Curve анализ за определяне на праговата стойност на Beta Crosslaps за разграничаване на пациентите с остеопороза от здрави контроли



**Фигура 12.** ROC Curve анализ за определяне на праговата стойност на съотношението пирилинкс D/креатинин в урината за разграничаване на пациентите с остеопороза от здрави контроли

По този начин праговите стойности на **OC** дават 70% точност при разграничаването на пациентите с постменопаузална остеопороза от здрави контроли. Праговата стойност на съотношението **DPD/Cr** дава 60% точност при разграничаване на пациентите с постменопаузална остеопороза от здрави контроли, докато праговата стойност на **Beta Crosslaps** може да се използва за разграничаване на здравите контроли от случаите с компрометирана костна плътност (остеопения и остеопороза) и дава 50% точност. От друга страна, комбинацията от **OC** и **DPD/Cr** дава между 75% и 80% вероятност съответната жена в постменопаузална възраст да има остеопороза, докато комбинацията от **OC** и **Beta Crosslaps** дава само 40% вероятност.

### Оценка на фрактурния риск при изследваните групи

От проведения сравнителен анализ на 10-годишния риск за MOF и 10-годишния риск за HF очаквано се установи сигнификантна разлика между изследваните групи (табл. 4). Резултатите от анализа потвърждават, че пациентите с остеопороза имат най-висок фрактурен риск.

**Таблица 4.** Сравнителен анализ на фрактурния риск

Показател	Здрави контроли	Остеопения	Остеопороза	P value
10 годишен риск за MOF (%)	5.48 ± 1.63	9.02 ± 3.50	12.52 ± 5.42	<0.001
10 годишен риск за HF (%)	0.30 ± 0.20	1.26 ± 0.99	2.95 ± 2.60	<0.001

(mean ± SD; p value)

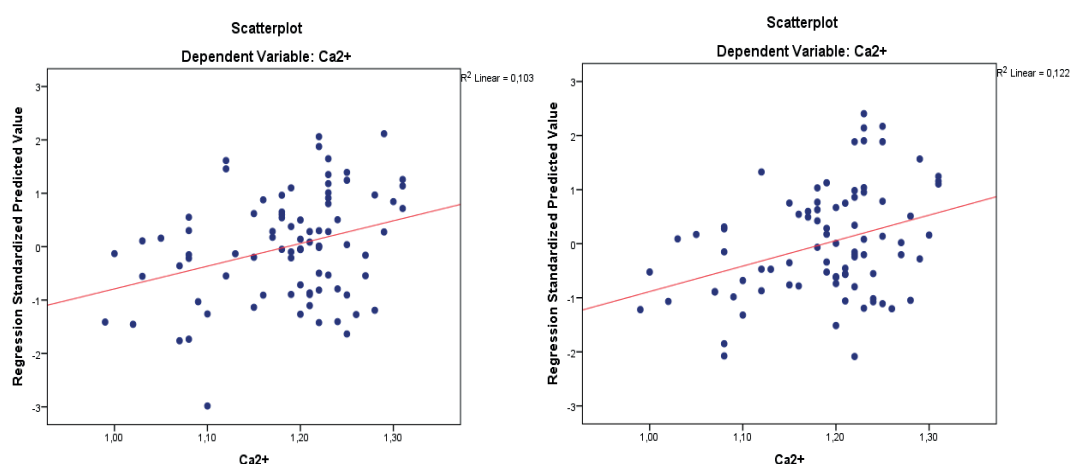
При анализа на 10-годишния риск за MOF се установи, че нива на **ОС** и **Beta Crosslaps** над установените прагови стойности са свързани с повишен риск (за MOF съобразно ОС 10.37 ± 5.38% към 8.71 ± 3.68%, p = 0.007; за MOF съобразно Beta Crosslaps 10.15 ± 5.53% към 9.12 ± 3.83%, p = 0.043). Подобни резултати установяваме и при анализа на 10-годишния риск за HF съобразно нивата на **ОС** и **Beta Crosslaps** (за HF съобразно ОС 2.09 ± 2.38% към 1.19 ± 1.06%, p = 0.002; за HF съобразно Beta Crosslaps 1.87 ± 2.13% към 1.52 ± 1.76%, p = 0.264). От друга страна, при анализа на фрактурните рискове спрямо съотношението **DPD/Cr** под и над прагови стойности не се установиха сигнификантни разлики. От корелационните анализи между маркерите на костната обмяна и фрактурните рискове се установи положителна зависимост с нивото на **АФ** (за MOF r = 0.208, p = 0.029; за HF r = 0.270, p = 0.006).

### Оценка на калциево-фосфорната обмяна при изследваните групи

Анализът на калциево-фосфорната обмяна е неизменна част от оценката на костното здраве. Проведеният сравнителен анализ между серумните и уринните нива на калция и фосфора при анализиранияте според КМП групи показва единствено сигнификантно по-ниска фосфатурия при пациентите с остеопения и остеопороза спрямо здравите контроли (табл. 2).

### Калциева обмяна

Не беше установена корелационна зависимост между общия серумен калций (Ca) и калциурията с T score и BMD, но такава се установи по отношение на йонизирания калций (Ca<sup>2+</sup>) (фиг. 13 а, б).

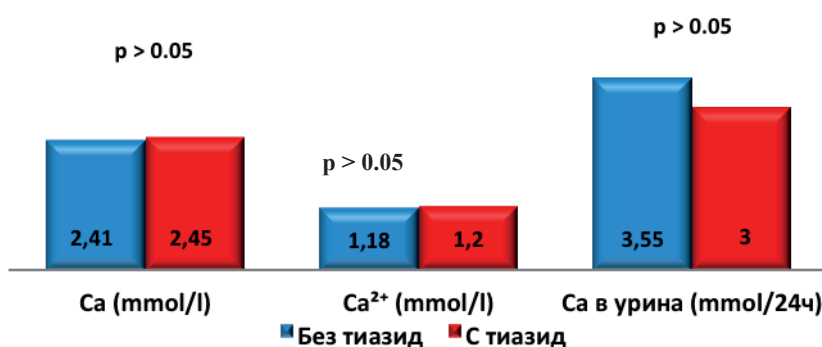


**Фигура 13 а) и б).** Зависимост между T score (± SD) и BMD (g/cm<sup>2</sup>) с Ca<sup>2+</sup> (mmol/l) при изследваните лица

Стойностите на Ca<sup>2+</sup> корелират положително с общите T score (r = 0.321; p < 0.001) и BMD (r = 0.349; p < 0.001) в изследваните скелетни области. Тези резултати предполагат, че

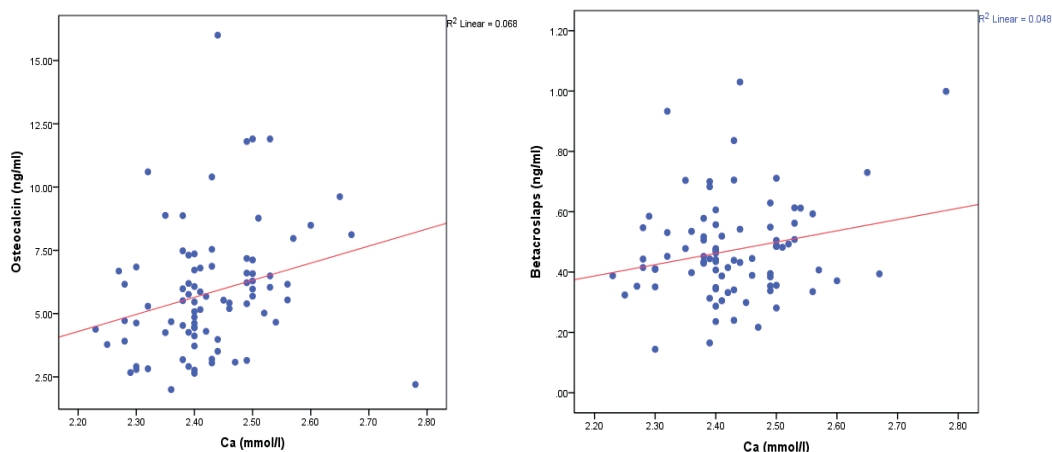
по-високото, но в рамките на референтните норми биологично активно ниво на калций в циркуляцията се свързва с по-висока КМП.

Във връзка с употребата на тиазиден диуретик в част от наблюдаваната извадка (32.1%) и известните ефекти на този клас медикаменти върху калциевия метаболизъм съпоставихме нивата на калция в кръвта и урината между лицата, които приемат, и тези, които не приемат тиазид. Резултатите показват, че липсва сигнификантна разлика в нивата на Ca, Ca<sup>2+</sup> и калциурията между двете групи, но потвърждават, че нивата на калция в урината при пациентите, приемащи тиазид, са по-ниски (фиг. 14). Освен това при извършване на допълнителни анализи се установи, че на фона на тиазиден диуретик калциурията корелира сигнификантно с КМП, като се намери силна положителна зависимост между задръжката на Ca в организма с общите T score ( $r = 0.448$ ;  $p = 0.011$ ) и BMD ( $r = 0.381$ ;  $p = 0.05$ ) в изследваните скелетни области. Това ни дава основание да допуснем, че задръжката на Ca с урината оказва благоприятно влияние върху костната маса при пациенти, приемащи тиазид.



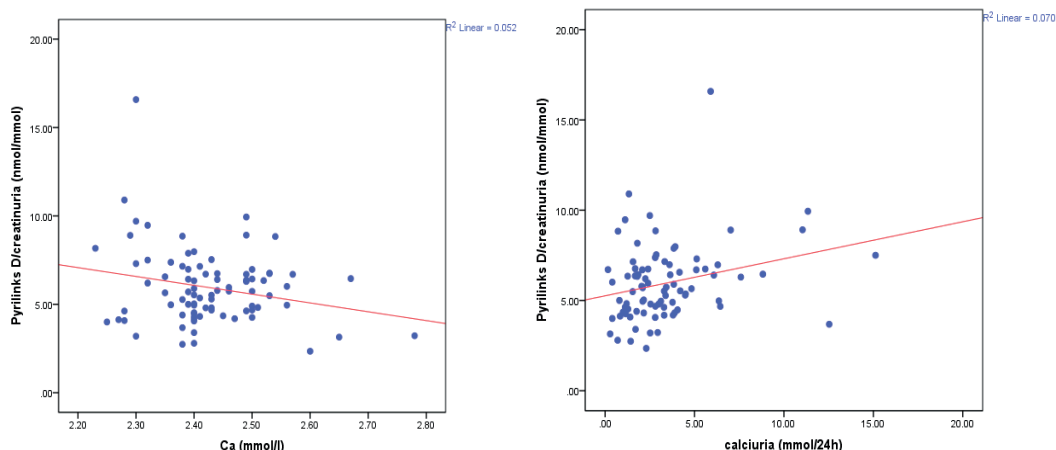
Фигура 14. Сравнителен анализ на нивата на общия серумен калций, Ca<sup>2+</sup> и калциурията според употребата на тиазид

При съпоставка на маркерите на костната обмяна със серумните и уринните нива на калций се установиха някои различия. Проведените първоначално корелационни анализи показват, че общият серумен Ca се асоциира положително с **OC** ( $r = 0.272$ ;  $p = 0.012$ ) (фиг. 15 а) и **Beta Crosslaps** ( $r = 0.219$ ;  $p = 0.045$ ) (фиг. 15 б), а връзката със съотношението **DPD/Cr** е негативна ( $r = -0.227$ ;  $p = 0.037$ ) (фиг. 16 а). По отношение на Ca<sup>2+</sup> не се установиха статистически значими корелации с маркерите за костна обмяна.



Фигура 15 а) и б). Корелационна зависимост на общ серумен калций с остеокалцин и Beta Crosslaps

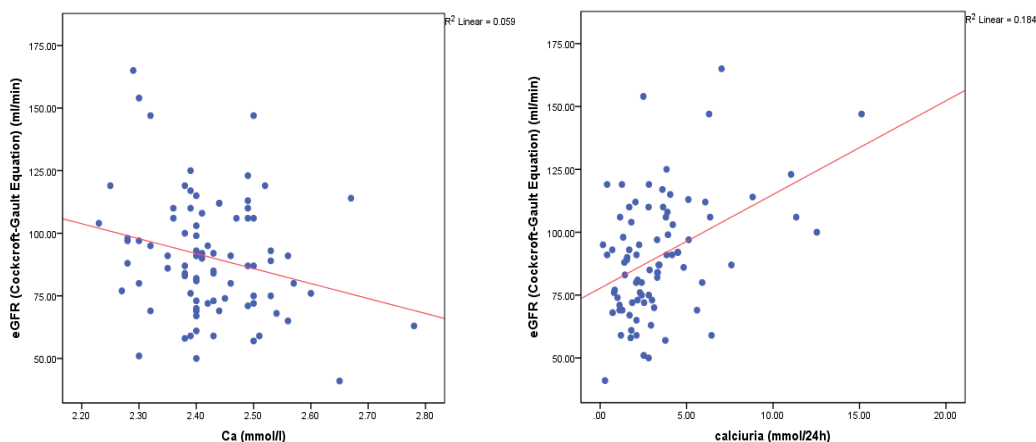
От друга страна беше намерена сигнификантна положителна корелация между калциурията и съотношението **DPD/Cr** ( $r = 0.265$ ;  $p = 0.015$ ) (фиг. 16 б). Между калциурията и другите изследвани маркери на костната обмяна не беше установена зависимост.



**Фигура 16 а) и б).** Корелационна зависимост на съотношението перилинкс D/креатинин в урината с общ серумен калций и калциурия

Проведените впоследствие регресионни анализи показаха, че общият серумен Ca се свързва слабо към умерено положително с **OC** ( $\beta = 0.248$ ;  $p = 0.042$ ) и отрицателно слабо към умерено с **DPD/Cr** ( $\beta = -0.268$ ;  $p = 0.012$ ). Не се установи зависимост с **Beta crosslaps**. От регресионните анализи не бяха установени зависимости между  $Ca^{2+}$  и маркерите на костната обмяна. По отношение на калциурията се установи положителна зависимост само със съотношението **DPD/Cr** ( $\beta = 0.272$ ;  $p = 0.014$ ).

Серумните и уринните нива на Ca бяха съпоставени и с гломерулната филтрация. Установи се, че eGFR корелира негативно с общия серумен Ca ( $r = -0.242$ ;  $p = 0.026$ ) (фиг. 17 а), а с калциурия корелацията е силно положителна ( $r = 0.429$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 17 б). Не се установиха статистически значими зависимости с  $Ca^{2+}$ .



**Фигура 17 а) и б).** Корелационна зависимост на eGFR с общ серумен калций и с калциурия

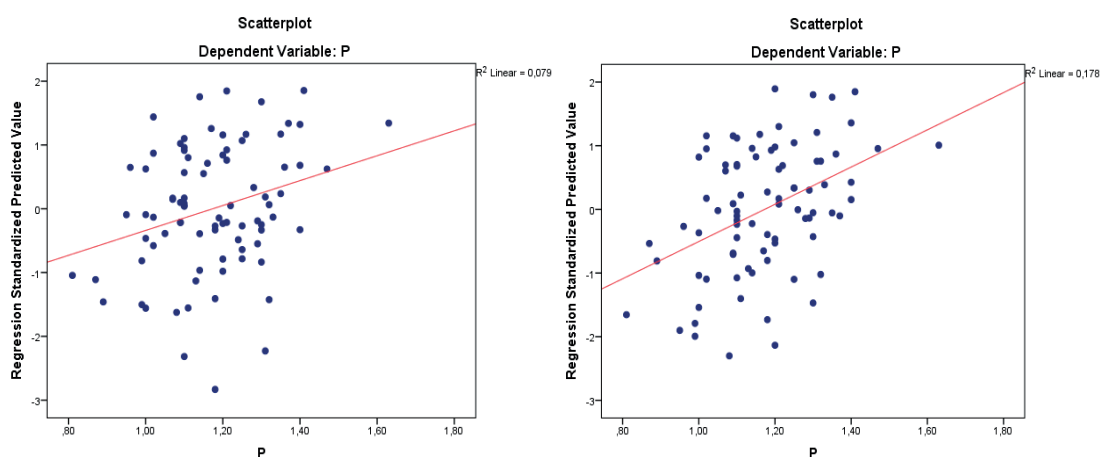
Поради връзката на гломерулната филтрация с калциевата обмяна проведохме допълнителен корелационен анализ. Между КМП и  $Ca^{2+}$  корелационната зависимост съобразно eGFR

се запазва. Между маркерите за костна обмяна и серумните и уринните нива на калций съобразно eGFR намерихме, че сигнификантна остана само зависимостта между общия серумен Са и ОС ( $r = 0.242$ ;  $p = 0.027$ ).

От анализа на връзката между фрактурните рискове и нивата на общия серумен Са се установи обаче положителна зависимост с 10-годишния риск за MOF ( $r = 0.296$ ,  $p = 0.006$ ) и с 10-годишния риск за HF ( $r = 0.308$ ,  $p = 0.004$ ), която се запазва след съобразяване на eGFR. От друга страна, при допълнителен анализ се установи, че приемът на тиазид, дори и несигнификантно, се свързва с понижаване на фрактурния риск. По отношение на  $\text{Ca}^{2+}$  и калциурията не се установи зависимост с фрактурния риск, дори и след коригиране на анализа съобразно приема на тиазид.

### Фосфатна обмяна

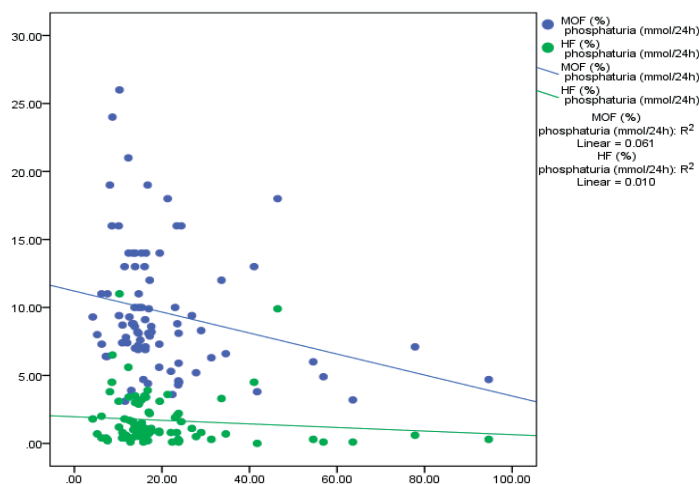
По отношение на фосфорната обмяна се установи положителна зависимост на серумния фосфор (P) с общите T score и BMD в изследваните скелетни области (за T score  $r = 0.280$ ;  $p < 0.001$ ; за BMD  $r = 0.422$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 18 а, б), независимо от eGFR. От друга страна, беше установена и положителна зависимост между фосфатурията с КМП в бедрения регион (за T score Femoral Neck  $r = 0.263$ ,  $p = 0.016$ , за BMD Femoral Neck  $r = 0.246$ ,  $p = 0.024$ ; за T score Total Neck  $r = 0.209$ ,  $p = 0.05$ , за BMD Total Neck  $r = 0.213$ ,  $p = 0.05$ ), която остава зависима от eGFR.



**Фигура 18 а) и б).** Зависимост на T score ( $\pm$  SD) и BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) със серумните нива на фосфор (mmol/l)

Не открихме връзка между нивата на серумния P и фосфатурията с маркерите на костната обмяна. Не се установи и зависимост на серумния P с риска за фрактури. От друга страна, не се намери зависимост между фосфатурията и 10-годишния риск за HF, но се установи отрицателна зависимост между фосфатурията и 10-годишния риск за MOF ( $r = -0.247$ ;  $p = 0.004$ ) (фиг. 19), която обаче остава зависима от eGFR.

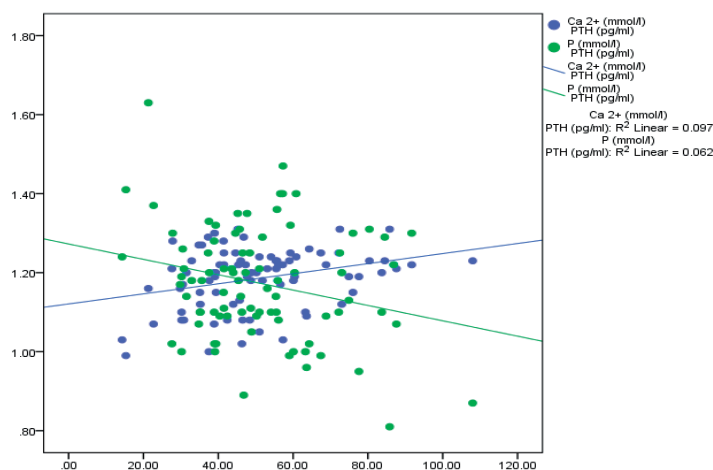




Фигура 19. Корелационна зависимост на фосфатурията и фрактурните рискове

## Паратхормон

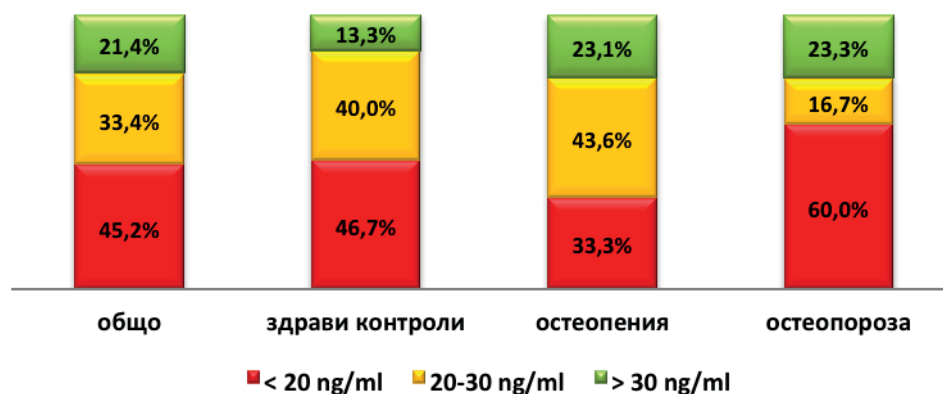
При оценка на нивата на ПТХ между анализираниите според КМП групи не беше установена сигнификантна разлика (табл.2). Не беше установена и зависимост на ПТХ с T score и BMD в разглежданите скелетни региони с маркерите на костната обмяна и с фрактурните рискове. Установи се обаче положителна корелация между ПТХ и  $Ca^{2+}$ , независимо от употребата на тиазид ( $r = 0.310$ ,  $p = 0.005$ ) (фиг. 20). Въпреки това с общия серумен Са и калциурията не беше намерена зависимост. От друга страна, беше установена негативна корелация между ПТХ с нивата на серумния Р ( $r = -0.246$ ,  $p = 0.024$ ) (фиг. 20). С фосфатурията обаче не беше установена зависимост.



Фигура 20. Корелационна зависимост на  $Ca^{2+}$  и серумен фосфор с ПТХ

## Витамин D

При оценка на нивата на 25(OH)D между анализираниите според КМП групи не беше установена сигнификантна разлика. От анализа на 25(OH)D обаче прави впечатление, че в настоящата извадка преобладават лица с дефицит и недостиг на витамин D и в трите анализирани според КМП групи (фиг. 21).



Фигура 21. Разпределение според нивата на 25(OH)D

На фона на недостиг и дефицит на витамин D не се установиха съществени разлики и зависимости с индексите за костна плътност. Проведеният допълнителен анализ показва обаче, че серумните нива на 25(OH)D корелират положително с костната плътност при здравите контроли ( $r = 0.994$ ;  $p < 0.001$ ), докато при пациентите с остеопения и остеопороза се установява влияние и на други фактори, които ще бъдат разгледани в следващите раздели. Не се установиха съществени разлики и зависимости на нивото на витамин D с маркерите на костната обмяна в общата извадка и в анализирания според КМП групи на фона на преобладаващ недостиг и дефицит на витамин D. Десетгодишният риск за MOF и 10-годишният риск за HF също не показаха корелационни зависимости със серумните нива на 25(OH)D. Не се установи зависимост и на нивата на 25(OH)D с ПТХ, общия серумен Ca,  $Ca^{2+}$ , калциурията, серумния P и фосфатурията.

## Обсъждане

Редица изследователи изтъкват бързата загуба на костна маса след настъпване на МП и свързаната с нея овариална недостатъчност (121, 174), което предполага развитието на остеопороза. Резултатите от проведените корелационни анализи в нашето проучване показват, че в постменопаузална възраст по-високите нива на ОС са свързани с по-ниска КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб, по-високите нива на общата фракция на АФ са свързани с по-ниска КМП на ниво бедрена шийка и проксимален фемур, а по-високите нива на **Beta Crosslaps** са свързани с по-ниска КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб и на ниво проксимален фемур. Освен това по-високите нива на тези костни маркери се свързват и с по-високи фрактурни рискове. Установените негативни корелации между КМП в различните скелетни региони с нивата на ОС и Beta Crosslaps предполагат, че намаляването на КМП в постменопаузална възраст се асоциира с по-високо ниво на костна обмяна. Тези данни съответстват на резултатите на Garnero и съавт. (1996), които установяват, че основният фактор, определящ развитието на остеопороза в постменопаузална възраст, е повишеният костен обмен. Авторите уточняват, че поради естрогеновия дефицит в този период степента на костно формиране се повишава с 37–52%, докато степента на костна резорбция нараства със 79–97%. Повишената костна резорбция при настъпването на овариална недостатъчност в крайна сметка води до загуба на костна тъкан, тъй като скоростта на костното формиране не може да компенсира костната резорбция (117, 359, 382).

Липсата на установени корелационни зависимости между АФ и останалите маркери на костната обмяна в този анализ вероятно се дължат на допълнителни фактори, които се отразяват върху общите ѝ нива. Въпреки това приемаме, че общата фракция на АФ може да бъде груб ориентир за остеобластната активност. Липсата на установени значими корелационни зависимости на съотношението **DPD/Cr** с КМП и фрактурните рискове, както и липсата на връзка с останалите маркери на костната обмяна свързваме с допълнителното влияние на някои екстраосални фактори, които засягат гломерулната филтрация. Във връзка с това приемаме серумния маркер за костна резорбция Beta Crosslaps като по-информативен показател за остеокластната активност. От друга страна, след проведените коригиращи корелационни анализи отчитаме, че различни клинично-лабораторни параметри биха могли да модулират отчетените взаимовръзки на КМП с нивото на костната обмяна и следва да бъдат съобразявани.

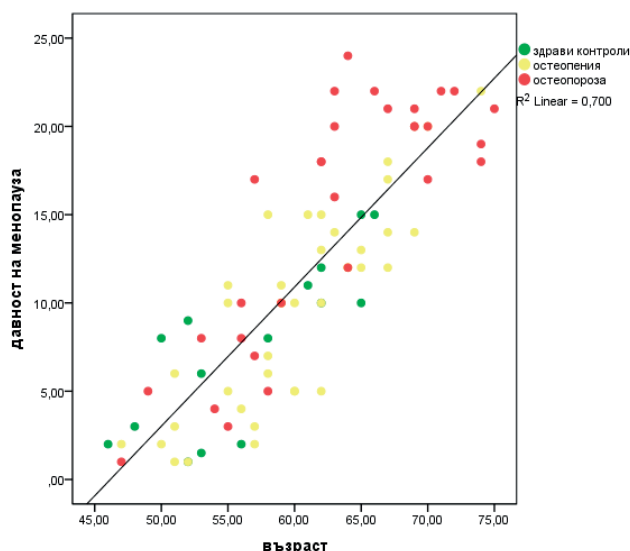
Обобщеният анализ на калциевата обмяна предполага, че поддържането на положителен **калциев баланс** в организма се свързва с по-висока костната маса при жени в постменопаузална възраст, тъй като по-високото, но в рамките на референтните норми биологично активни ниво на калций ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в организма и по-малката загуба на Са с урината се асоциират с по-висока КМП в изследваните скелетни региони. От друга страна обаче, установихме, че по-високите, но в рамките на референтните норми нива на общия серумен Са се асоциират с по-високи фрактурни рискове, което свързваме с попълването на циркулиращото калциево депо от повишена костна резорбция в постменопаузална възраст. Все пак нетният ефект на общия серумен Са върху костната обмяна се свързва с повишено костно формиране според нашите анализи. Следва да допълним, че бъбречната функция и приемът на медикаменти, които влияят върху екскрецията на Са от организма, могат да се отразят на връзката на калциевата обмяна с КМП, параметрите на костната обмяна и риска за счупвания. По отношение на **фосфатната обмяна** установихме положителна корелация на нивата на серумния Р и фосфатурията с КМП и негативна зависимост между фосфатурията и 10-годишния риск за MOF. Съобразно тези резултати и предвид зависимостта на фосфатурията от нивото на серумния Р предполагаме, че по-ниската уринна екскреция на Р при запазена гломерулна филтрация се определя от по-ниския му внос в организма, което би могло да се отрази неблагоприятно върху костното здраве. Установената позитивна корелация на ПТХ с  $\text{Ca}^{2+}$  и негативна зависимост на ПТХ със серумния Р съответстват на физиологичните ефекти на хормона върху калциево-фосфорната обмяна. От друга страна, анализът на **витамин D** статуса показва, че 78.6% от изследваните жени в наблюдаваната извадка имат ниво на 25(OH)D под желаните стойности и само 21.4% от тях имат достатъчно ниво на витамин D. Тези резултати са близки до публикуваните през 2016 г. епидемиологични данни за честотата на дефицит и недостатъчност на витамин D в българската популация, които показват, че 75.8% от населението ни се намира в състояние на дефицит или недостатъчност на витамин D (5). Въпреки преобладаващия дефицит и недостиг на витамин D сред наблюдаваните лица в настоящото проучване обаче установената положителна корелация между 25(OH)D и КМП при здрави контроли подкрепя ролята на витамина в поддържането на нормална костна маса, както и значението на компенсирането на ниските му нива за превенцията на остеопорозата (262).

## 2. Оценка и анализ на връзката на възрастта и давността на менопаузата с костното здраве

Установиха се сигнификантни разлики във възрастта и давността на МП между анали-

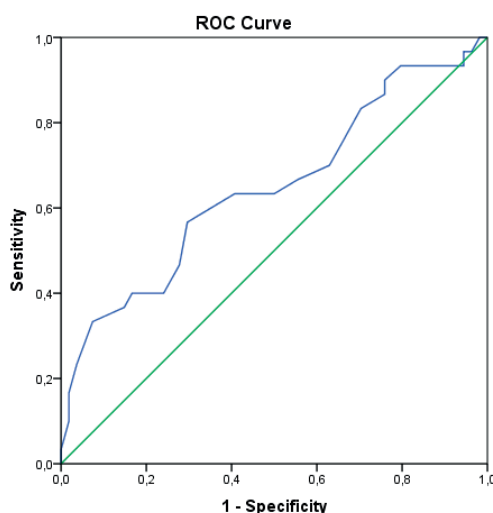
зираните според КМП групи (табл.2). Получените резултатите показват, че жените с доказана остеопороза са в по-напреднала възраст и с по-голяма давност на МП както спрямо здравите контроли, така и спрямо лицата с остеопения.

Резултатите от последващия корелационен анализ показаха наличието на правопрпорционална силна зависимост ( $r = 0.836$ ;  $p < 0.001$ ) между възрастта и давността на МП (фиг. 22). От проведения анализ можем да кажем, че 70% от измененията на костната плътност се дължат на голямата давност на МП и на напредналата възраст на жените.



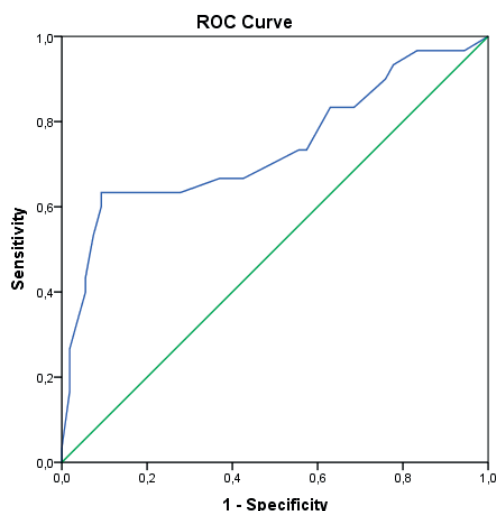
**Фигура 22.** Корелационна зависимост между възраст и давност на менопаузата при анализираниите според КМП групи

Като прагова стойност на възрастта, над която рискът от остеопороза нараства, определихме 62.5 г. ( $AUC = 0.647$  (0.518–0.775);  $p = 0.027$ ) с чувствителност 56.7% и специфичност 70.4% (фиг. 23).



**Фигура 23.** ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на възрастта

Като прагова стойност на давност на МП, над която рискът от остеопороза нараства, определихме 12.5 г. ( $AUC = 0.738$  (0.616–0.860);  $p < 0.001$ ) с чувствителност 63.3% и специфичност 72.2% (фиг. 24).



**Фигура 24.** ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на давността на менопаузата

### Костна плътност според възрастта и давността на менопаузата

При анализа на корелационните зависимости между възрастта и давността на МП с параметрите на КМП (T score и BMD) в отделните скелетни региони се установиха някои различия (табл.5 а, б).

**Таблица 5 а).** Корелационна зависимост на възраст и давност на менопауза с T score

Скелетен регион	Възраст	Давност на менопаузата
T score ( $\pm$ SD)		
<b>L1</b>	$r = -0.263$ ; $p = 0.016$	$r = -0.349$ ; $p = 0.001$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.262$ ; $p = 0.017$	$r = -0.325$ ; $p = 0.003$
Спрямо ИТМ	$r = -0.317$ ; $p = 0.003$	$r = -0.386$ ; $p < 0.001$
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.297$ ; $p = 0.006$	$r = -0.365$ ; $p = 0.001$
<b>L2</b>	$r = -0.257$ ; $p = 0.018$	$r = -0.369$ ; $p = 0.001$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.257$ ; $p = 0.019$	$r = -0.346$ ; $p = 0.001$
Спрямо ИТМ	$r = -0.311$ ; $p = 0.004$	$r = -0.405$ ; $p < 0.001$
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.292$ ; $p = 0.007$	$r = -0.385$ ; $p < 0.001$
<b>L3</b>	$r = -0.321$ ; $p = 0.003$	$r = -0.418$ ; $p < 0.001$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.327$ ; $p = 0.003$	$r = -0.400$ ; $p < 0.001$
Спрямо ИТМ	$r = -0.376$ ; $p < 0.001$	$r = -0.455$ ; $p < 0.001$
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.356$ ; $p < 0.001$	$r = -0.434$ ; $p < 0.001$
<b>L4</b>	$r = -0.103$ ; $p = 0.350$	$r = -0.194$ ; $p = 0.078$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.090$ ; $p = 0.420$	$r = -0.146$ ; $p = 0.188$
Спрямо ИТМ	$r = -0.195$ ; $p = 0.077$	<b><math>r = -0.260</math>; <math>p = 0.018</math></b>
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.163$ ; $p = 0.140$	<b><math>r = -0.224</math>; <math>p = 0.042</math></b>
<b>L1-L4</b>	$r = -0.181$ ; $p = 0.099$	<b><math>r = -0.307</math>; <math>p = 0.005</math></b>
Спрямо телесно тегло	$r = -0.176$ ; $p = 0.111$	<b><math>r = -0.278</math>; <math>p = 0.011</math></b>
Спрямо ИТМ	<b><math>r = -0.251</math>; <math>p = 0.022</math></b>	<b><math>r = -0.358</math>; <math>p = 0.001</math></b>
Спрямо обиколка на талия	<b><math>r = -0.225</math>; <math>p = 0.040</math></b>	<b><math>r = -0.329</math>; <math>p = 0.002</math></b>

<b>Femoral Neck</b>	$r = -0.282; p = 0.009$	$r = -0.417; p < 0.001$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.285; p = 0.009$	$r = -0.399; p < 0.001$
Спрямо ИТМ	$r = -0.335; p = 0.002$	$r = -0.454; p < 0.001$
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.342; p = 0.002$	$r = -0.452; p < 0.001$
<b>Upper Neck</b>	$r = -0.222; p = 0.043$	$r = -0.367; p = 0.001$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.216; p = 0.050$	$r = -0.346; p = 0.001$
Спрямо ИТМ	$r = -0.257; p = 0.019$	$r = -0.391; p < 0.001$
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.262; p = 0.017$	$r = -0.388; p < 0.001$
<b>Ward's triangle</b>	$r = -0.289; p = 0.008$	$r = -0.410; p < 0.001$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.294; p = 0.007$	$r = -0.392; p < 0.001$
Спрямо ИТМ	$r = -0.351; p = 0.001$	$r = -0.454; p < 0.001$
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.337; p = 0.002$	$r = -0.436; p < 0.001$
<b>Trochanter</b>	$r = -0.035; p = 0.752$	$r = -0.166; p = 0.131$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.013; p = 0.908$	$r = -0.118; p = 0.288$
Спрямо ИТМ	$r = -0.105; p = 0.346$	<b><math>r = -0.217; p = 0.049</math></b>
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.096; p = 0.389$	$r = -0.199; p = 0.072$
<b>Total Neck</b>	$r = -0.146; p = 0.186$	<b><math>r = -0.261; p = 0.016</math></b>
Спрямо телесно тегло	$r = -0.138; p = 0.214$	<b><math>r = -0.226; p = 0.040</math></b>
Спрямо ИТМ	<b><math>r = -0.225; p = 0.041</math></b>	<b><math>r = -0.319; p = 0.003</math></b>
Спрямо обиколка на талия	<b><math>r = -0.218; p = 0.048</math></b>	<b><math>r = -0.302; p = 0.005</math></b>

( $r$  correlation;  $p$  value)

Резултатите от проведените корелационни анализи показват, че възрастта не корелира с T score на ниво L4, средния T score на ниво L1-L4, Trochanter и Total Neck. С T score на ниво L3 ( $r = -0.321; p = 0.003$ ) се установява умерена обратнопропорционална корелация, а с T score на ниво L1 ( $r = -0.263; p = 0.016$ ), L2 ( $r = -0.260; p = 0.017$ ), триъгълник на Ward ( $r = -0.289; p = 0.008$ ) и Femoral Neck ( $r = -0.282; p = 0.009$ ) обратнопропорционалната зависимост е слаба, клоняща към умерена.

**Таблица 5 б).** Корелационна зависимост на възраст и давност на менопауза с BMD

Скелетен регион	Възраст	Давност на менопаузата
BMD (g/cm <sup>2</sup> )		
<b>L1</b>	$r = -0.268; p = 0.014$	$r = -0.352; p = 0.001$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.267; p = 0.015$	$r = -0.327; p = 0.003$
Спрямо ИТМ	$r = -0.323; p = 0.003$	$r = -0.389; p < 0.001$
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.302; p = 0.005$	$r = -0.367; p = 0.001$
<b>L2</b>	$r = -0.260; p = 0.017$	$r = -0.373; p < 0.001$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.260; p = 0.018$	$r = -0.350; p = 0.001$
Спрямо ИТМ	$r = -0.315; p = 0.004$	$r = -0.410; p < 0.001$
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.297; p = 0.006$	$r = -0.390; p < 0.001$
<b>L3</b>	$r = -0.322; p = 0.003$	$r = -0.420; p < 0.001$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.328; p = 0.002$	$r = -0.403; p < 0.001$
Спрямо ИТМ	$r = -0.377; p < 0.001$	$r = -0.458; p < 0.001$
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.357; p = 0.001$	$r = -0.437; p < 0.001$
<b>L4</b>	$r = -0.101; p = 0.359$	$r = -0.193; p = 0.078$
Спрямо телесно тегло	$r = -0.087; p = 0.432$	$r = -0.146; p = 0.188$
Спрямо ИТМ	$r = -0.193; p = 0.080$	<b><math>r = -0.259; p = 0.018</math></b>
Спрямо обиколка на талия	$r = -0.162; p = 0.145$	<b><math>r = -0.223; p = 0.042</math></b>

<b>L1-L4</b> Спрямо телесно тегло Спрямо ИТМ Спрямо обиколка на талия	$r = -0.227; p = 0.038$ $r = -0.229; p = 0.038$ $r = -0.302; p = 0.006$ $r = -0.275; p = 0.012$	$r = -0.332; p = 0.002$ $r = -0.305; p = 0.005$ $r = -0.385; p < 0.001$ $r = -0.356; p = 0.001$
<b>Femoral Neck</b> Спрямо телесно тегло Спрямо ИТМ Спрямо обиколка на талия	$r = -0.239; p = 0.029$ $r = -0.239; p = 0.030$ $r = -0.293; p = 0.007$ $r = -0.305; p = 0.005$	$r = -0.361; p = 0.001$ $r = -0.338; p = 0.002$ $r = -0.399; p < 0.001$ $r = -0.400; p < 0.001$
<b>Upper Neck</b> Спрямо телесно тегло Спрямо ИТМ Спрямо обиколка на талия	$r = -0.225; p = 0.004$ $r = -0.219; p = 0.046$ $r = -0.259; p = 0.018$ $r = -0.266; p = 0.015$	$r = -0.371; p = 0.001$ $r = -0.350; p = 0.001$ $r = -0.394; p < 0.001$ $r = -0.392; p < 0.001$
<b>Lower Neck</b> Спрямо телесно тегло Спрямо ИТМ Спрямо обиколка на талия	$r = -0.292; p = 0.007$ $r = -0.301; p = 0.006$ $r = -0.359; p = 0.001$ $r = -0.364; p = 0.001$	$r = -0.406; p < 0.001$ $r = -0.390; p < 0.001$ $r = -0.454; p < 0.001$ $r = -0.449; p < 0.001$
<b>Ward's triangle</b> Спрямо телесно тегло Спрямо ИТМ Спрямо обиколка на талия	$r = -0.291; p = 0.007$ $r = -0.296; p = 0.007$ $r = -0.353; p = 0.001$ $r = -0.340; p = 0.002$	$r = -0.409; p < 0.001$ $r = -0.391; p < 0.001$ $r = -0.452; p < 0.001$ $r = -0.435; p < 0.001$
<b>Trochanter</b> Спрямо телесно тегло Спрямо ИТМ Спрямо обиколка на талия	$r = -0.036; p = 0.743$ $r = -0.014; p = 0.897$ $r = -0.106; p = 0.342$ $r = -0.097; p = 0.381$	$r = -0.169; p = 0.123$ $r = -0.122; p = 0.247$ <b><math>r = -0.220; p = 0.046</math></b> $r = -0.202; p = 0.067$
<b>Shaft</b> Спрямо телесно тегло Спрямо ИТМ Спрямо обиколка на талия	$r = -0.052; p = 0.639$ $r = -0.036; p = 0.747$ $r = -0.118; p = 0.289$ $r = -0.105; p = 0.344$	$r = -0.084; p = 0.445$ $r = -0.039; p = 0.728$ $r = -0.126; p = 0.255$ $r = -0.106; p = 0.342$
<b>Total Neck</b> Спрямо телесно тегло Спрямо ИТМ Спрямо обиколка на талия	$r = -0.145; p = 0.187$ $r = -0.137; p = 0.017$ <b><math>r = -0.224; p = 0.042</math></b> <b><math>r = -0.218; p = 0.048</math></b>	<b><math>r = -0.260; p = 0.017</math></b> <b><math>r = -0.225; p = 0.041</math></b> <b><math>r = -0.318; p = 0.003</math></b> <b><math>r = -0.302; p = 0.006</math></b>

(r correlation; p value)

Резултатите от проведените корелационни анализи на BMD с възрастта повтарят същата тенденция както при T score, но се отчита допълнително слаба негативна корелация с КМП на ниво L1-L4 ( $r = -0.227; p = 0.038$ ). Тези данни показват, че увеличаването на възрастта се свързва с понижаване на стойностите на T score и BMD в разгледаните скелетни области. От друга страна, след проведените парциални корелационни анализи между възрастта и КМП спрямо ИТМ и ОТ се установява, че намерените негативни корелации в разглежданите скелетни региони стават по-значими. Освен това се отчита и поява на отрицателна зависимост на възрастта с T score на ниво L1-L4, както и с T score и BMD на ниво Total Neck.

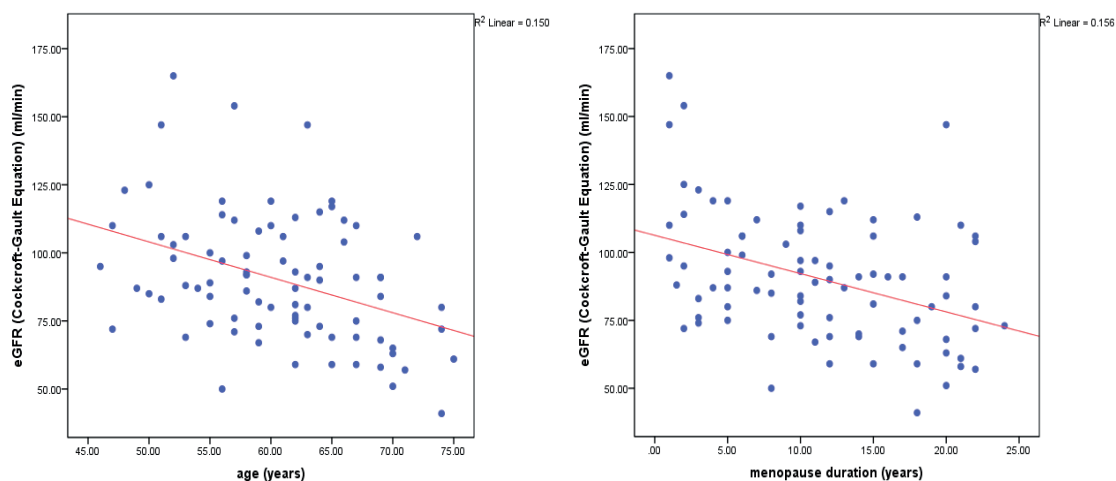
По отношение на давността на МП не се открива статистически значима връзка с T score и BMD на ниво L4 и трохантер. В областта на Total Neck се установява слаба клоняща към умерена обратнопропорционална зависимост (с T score  $r = -0.261; p = 0.016$ ; с BMD  $r = -0.260; p = 0.017$ ), докато в останалите скелетни региони се наблюдава обратнопропорционална умерена зависимост. Тези данни показват, че по-голямата давност на МП се свързва с понижаване на стойностите на T score и BMD в разгледаните скелетни области. Резултатите от проведените впоследствие парциални корелационни анализи на давността на МП с КМП съобразно ИТМ и ОТ са аналогични на отчетените резултати при възрастта. Установените негативни корелации

стават по-значими, а едновременно с това се появява и негативна зависимост на ниво L4 и Trochanter. От друга страна, намерените по-ниски корелационни коефициенти при съобразяване на ТТ биха могли да се свържат с влиянието на по-голямото механично натоварване върху костта.

### Костни маркери според възрастта и давността на менопаузата

От сравнителните анализи между давността на МП и нивата на маркерите на костната обмяна се установи, че лицата с давност на МП до 10 г. имат по-високи серумни нива на ОС в сравнение с жените с давност на МП над 10 г. ( $6.50 \pm 2.78$  ng/ml за МП до 10 г. към  $5.32 \pm 2.16$  ng/ml за МП над 10 г.;  $p = 0.033$ ). При анализа на Beta Crosslaps и съотношението DPD/Cr обаче не бяха намерени сигнификантни разлики.

От първоначалните корелационни анализи между възрастта и давността на МП с маркерите на костната обмяна не бяха намерени зависимости. С нивата на ПТХ и 25(OH)D също не се установиха взаимовръзки. Бяха намерени обаче допълнително негативни корелации на възрастта с нивата на серумния P ( $r = -0.252$ ,  $p = 0.021$ ), с фосфатурията ( $r = -0.269$ ,  $p = 0.013$ ) и с калциурията ( $r = -0.251$ ,  $p = 0.021$ ) на фона на негативна корелация между възрастта и eGFR ( $r = -0.387$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 25 а). С давността на МП се установиха негативни зависимости с нивата на серумния P ( $r = -0.284$ ,  $p = 0.009$ ) и с фосфатурията ( $r = -0.268$ ,  $p = 0.014$ ) на фона на негативна корелация между давността на МП и eGFR ( $r = -0.396$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 25 б).



Фигура 25 а) и б). Корелационна зависимост на възраст и давност на менопаузата с гломерулната филтрация

След коригиране на корелационните анализи спрямо eGFR се установи запазване само на негативната зависимост между възрастта и нивото на серумния P ( $r = -0.231$ ,  $p = 0.036$ ), но от друга страна отчетохме позитивна корелация със съотношението **DPD/Cr** ( $r = 0.230$ ,  $p = 0.036$ ). По отношение на давността на МП също се установи запазване само на негативната зависимост с нивото на серумния P ( $r = -0.265$ ,  $p = 0.016$ ), но допълнително отчетохме и негативна корелация с нивото на 25(OH)D ( $r = -0.221$ ,  $p = 0.044$ ). Коригираните корелационни анализи спрямо ТТ, ИТМ и ОТ не показаха промяна в първоначално установените зависимости.

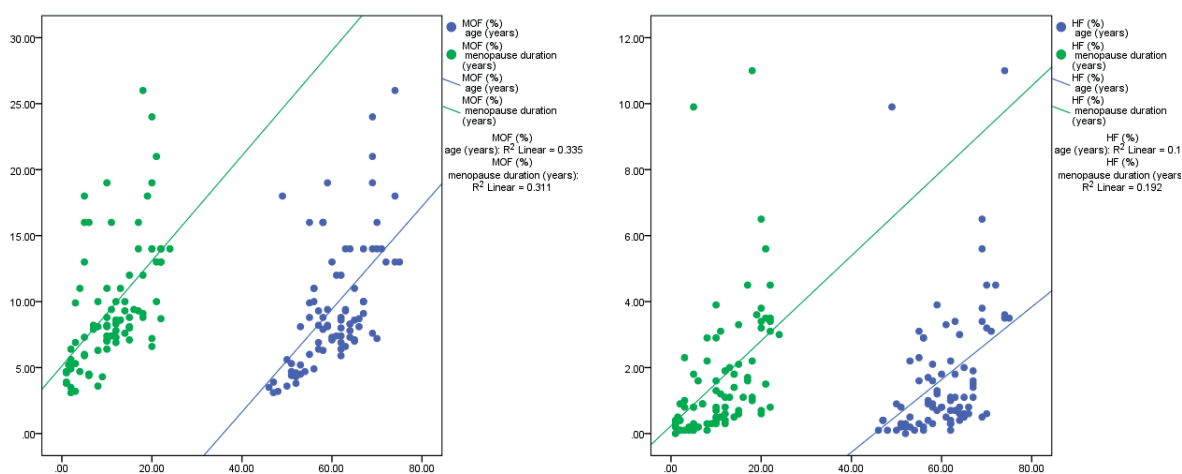
### Фрактирен риск според възрастта и давността на менопаузата

При анализа на 10-годишния риск за MOF се установи положителна силна корелация с



възрастта ( $r = 0.579$ ;  $p < 0.001$ ) и давността на МП ( $r = 0.558$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 26 а). Аналогични зависимости се установяват и по отношение на 10-годишния риск за HF с възрастта ( $r = 0.398$ ;  $p < 0.001$ ) и давността на МП ( $r = 0.439$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 26 б).

Корелационните зависимости се запазват след парциален корелационен анализ съобразно *ТТ* (за MOF и възраст  $r = 0.588$ ;  $p < 0.001$ , за MOF и давността на МП  $r = 0.546$ ;  $p < 0.001$ ; за HF и възраст  $r = 0.406$ ;  $p < 0.001$ , за HF и давността на МП  $r = 0.421$ ;  $p < 0.001$ ); съобразно *ИТМ* (за MOF и възраст  $r = 0.602$ ,  $p < 0.001$ , за MOF и давността на МП  $r = 0.569$ ,  $p < 0.001$ ; за HF и възраст  $r = 0.440$ ,  $p < 0.001$ , за HF и давността на МП  $r = 0.464$ ,  $p < 0.001$ ) и съобразно *ОТ* (за MOF и възраст  $r = 0.606$ ,  $p < 0.001$ , за MOF и давността на МП  $r = 0.568$ ,  $p < 0.001$ ; за HF и възраст  $r = 0.433$ ,  $p < 0.001$ , за HF и давността на МП  $r = 0.454$ ,  $p < 0.001$ ). Прави впечатление обаче, че тези зависимости стават по-значими съобразно ИТМ и ОТ.



Фигура 26 а) и б). Корелационна зависимост на възраст и давност на менопаузата с фрактурните рискове

## Обсъждане

Добре известно е, че възрастта и давността на МП са водещи некоригируеми фактори за намаляване на КМП, развитие на остеопороза и повишен фрактурен риск при жени в постменопаузална възраст (2). Намаляващата КМП в съчетание с нарушенията в микроархитектониката на костта в постменопаузалния период определят високата честота на това метаболитно костно заболяване сред разглежданата популация. Недостатък на настоящото изследване е, че липсва качествена оценка на костното здраве. Въпреки това количественият анализ показва, че измененията в КМП се свързват в около 70% с по-голямата давност на МП и с по-напредналата възраст на жените. При сравняването на корелационните коефициенти на възрастта и давността на МП с T score и BMD в отделните скелетни региони се установява, че измененията в КМП се свързват в по-голяма степен с давността на МП. Резултатите, получени от корелационните анализи между давността на МП и показателите за КМП в лумбалната област, свързваме с отпадането на овариалната функция и обусловените от естрогеновия дефицит изменения в трабекуларния компартмент, които настъпват с по-бърз темп (1). На ниво кортикален компартмент също се наблюдава намаляване на КМП при дефицит на естрогени, но измененията настъпват с по-бавен темп и напредват с навлизането в старческа възраст (1). Допускаме, че разгръщането на сенилни промени, ангажиращи кортикалния компартмент на костта, в настоящата извадка не е явно, тъй като анализираниите лица са на възраст до 75 г. Във връзка с това

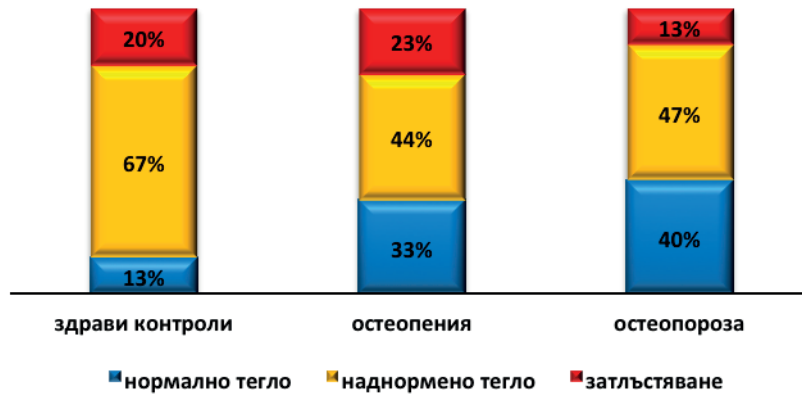
вероятно не отчитаме и корелационна зависимост между КМП и възрастта на ниво проксимален фемур. Въпреки това отчитаме позитивна връзка както на възрастта, така и на давността на МП с 10-годишния риск за MOF и с 10-годишния риск за HF. Намерените допълнително по-ниски корелационни коефициенти между КМП и давността на МП при съобразяване на ТТ биха могли да се свържат с влиянието на по-голямото механично натоварване върху костта. От друга страна, по-значимите негативни корелации на КМП с възрастта и давността на МП след съобразяване на ИТМ и ОТ предполагат, че затлъстяването би могло да бъде допълнителен фактор за костното здраве в постменопаузална възраст. Това предположение се потвърждава и от установените по-високи положителни корелационни коефициенти на фрактурните рискове с възрастта и давността на МП при съобразяване на ИТМ и ОТ.

По отношение на костната обмяна отчитаме някои допълнителни негативни взаимовръзки. Съобразно установената положителна зависимост между възрастта и съотношението DPD/Cr приемаме, че нивото на костна резорбция остава повишено с напредването на възрастта. От друга страна, допускаме, че нивото на костно формиране намалява при по-голяма давност на МП, тъй като жените с давност на МП над 10 г. в наблюдаваната извадка имат сигнификантно по-ниски нива на ОС. Тези резултати предполагат допълнително задълбочаващо се намаляване на КМП в късния постменопаузален период, поради намаляващо костно формиране на фона на задържаща се повишена костна резорбция. Установените допълнително негативни зависимости на възрастта и давността на МП с фосфатната обмяна и нивото на 25(OH)D вероятно подсилват отчетените неблагоприятни промени в КМП и фрактурните рискове.

### **3. Оценка и анализ на връзката на антропометричните параметри с костното здраве**

Оценените антропометрични параметри са ОТ, ИТМ (BMI) и ТТ. От проведения първоначално сравнителен анализ не беше установена съществена разлика в ОТ и ИТМ, но се откри сигнификантна разлика по отношение на ТТ между анализираниите според КМП групи (здрави контроли  $74.47 \pm 7.65$  кг, остеопения  $69.92 \pm 11.18$  кг, остеопороза  $65.43 \pm 12.08$  кг;  $p = 0.003$ ) (табл. 2). Следва да уточним, че с ОТ над 80 см са 82% от наблюдаваните лица, като това са всички здрави контроли, 77% от случаите с остеопения и 80% от лицата с остеопороза. Съобразно изчисления ИТМ 31% от лицата в наблюдаваната извадка са с нормално тегло (ИТМ <  $25 \text{ kg/m}^2$ ), а с наднормено тегло (ИТМ  $25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$ ) са 50% от жените. Случаите със затлъстяване (ИТМ >  $30 \text{ kg/m}^2$ ) са 20% от общата група, като само 2 от жените са с втора степен затлъстяване, а с трета степен на затлъстяване е 1 лице.

От разпределението на жените съобразно ИТМ в анализираниите според КМП групи прави впечатление, че в групата на здравите контроли се наблюдава най-нисък дял на случаите с нормално тегло, а в групата на остеопорозата отчитаме най-малко случаи със затлъстяване (фиг. 27).

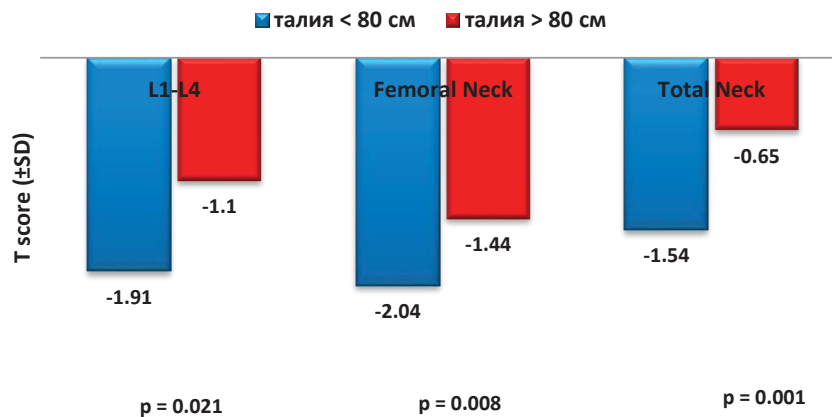


Фигура 27. Разпределение на изследваните лица съобразно ИТМ (кг/м<sup>2</sup>) в анализираните според КМП групи

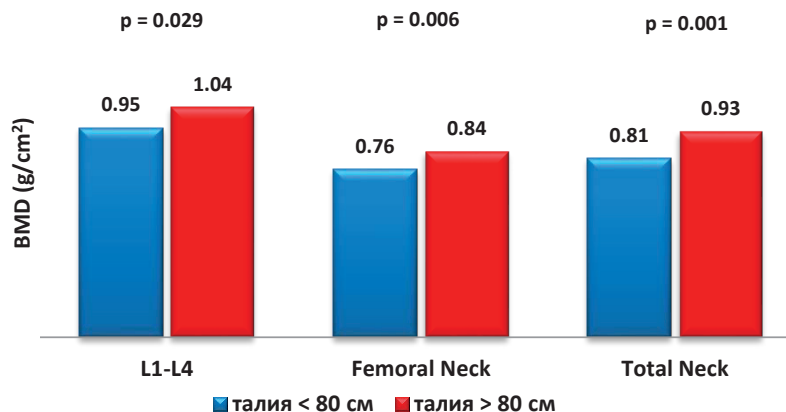
Не беше намерена сигнификантна разлика във възрастта и давността на МП между групите според ИТМ и между лицата с ОТ под и над 80 см. Не бяха намерени и корелационни зависимости на разглежданите антропометрични показатели с възрастта и давността на МП.

### Костна плътност според анализираните антропометрични показатели

От сравнителния анализ на средните стойности на T score и BMD на ниво L1-L4, Femoral Neck и Total Neck според ОТ под и над 80 см в общата група се установи, че жените с ОТ над 80 см имат сигнификантно по-висока КМП в разглежданите скелетни области (фиг. 28 а и б).

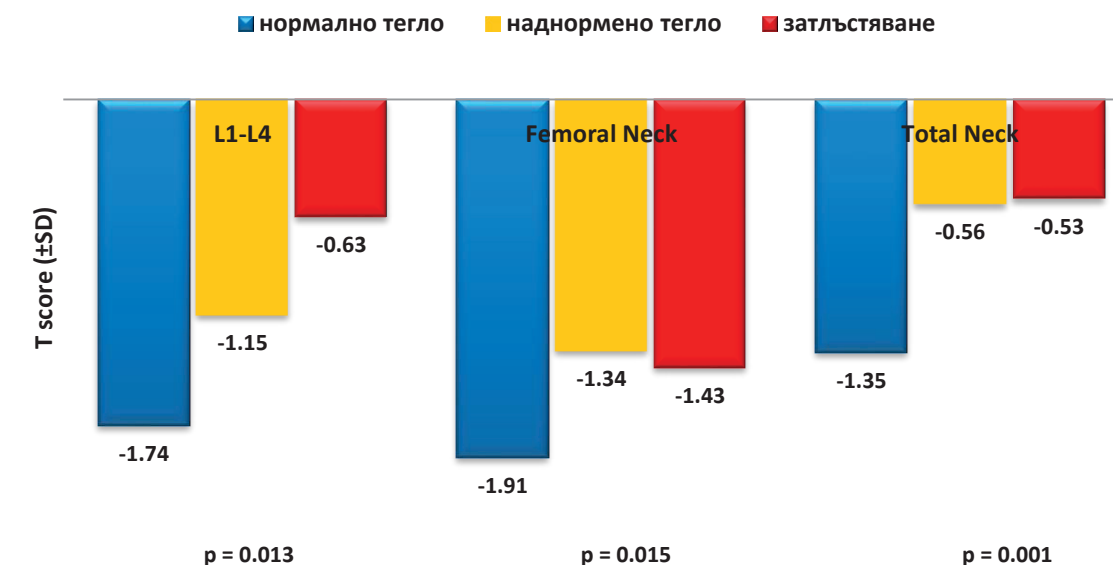


Фигура 28 а). Сравнителен анализ на T score според обиколката на талията

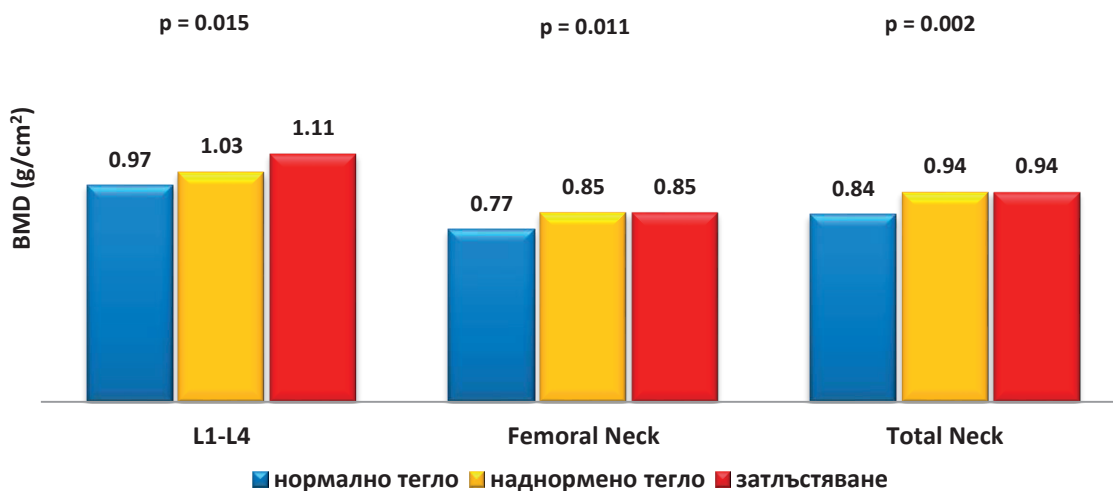


Фигура 28 б). Сравнителен анализ на BMD според обиколката на талията

Средните стойности на T score и BMD на ниво L1-L4, Femoral Neck и Total Neck бяха съпоставени и според ИТМ в общата извадка (фиг. 29 а и б). Резултатите показват наличието на съществена разлика в КМП според ИТМ, като стойностите на T score и BMD при жените с нормално тегло са сигнификантно по-ниски спрямо случаите с наднормено тегло и затлъстяване.

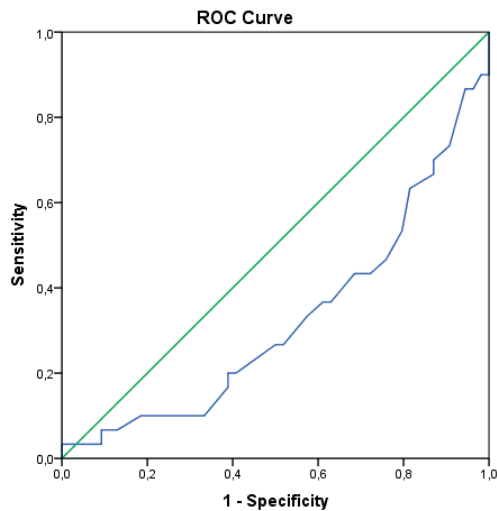


Фигура 29 а). Сравнителен анализ на T score според ИТМ (кг/м<sup>2</sup>)



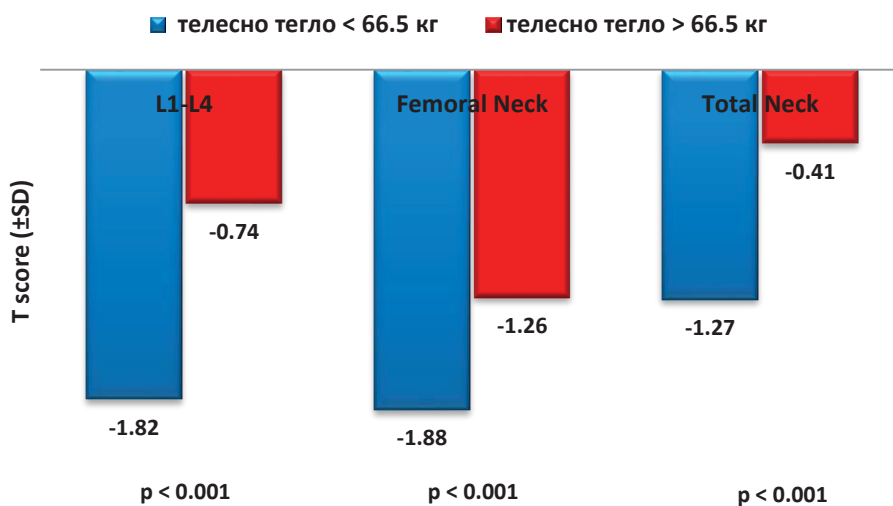
Фигура 29 б). Сравнителен анализ на BMD според ИТМ (кг/м<sup>2</sup>)

Освен това установената сигнификантна разлика в ТТ между анализираниите според КМП групи показва, че лицата с остеопороза са с най-ниско ТТ ( $65.43 \pm 12.08$  кг). Във връзка с това като прагова стойност на ТТ, под която рискът за остеопороза нараства, определихме 66.5 кг (AUC = 0.325 (0.203–0.446);  $p = 0.008$ ) с чувствителност 36.7% и специфичност 37.0% (фиг. 30). С ТТ под определената прагова стойност са 46% от лицата в общата извадка, но това са 63% от случаите с остеопороза, 46% от лицата с остеопения и само 13% от здравите контроли.

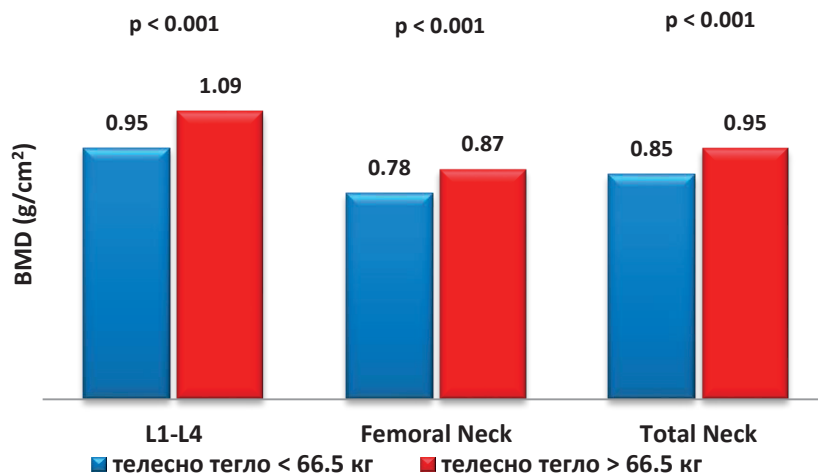


**Фигура 30.** ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на телесното тегло

От сравнителния анализ на средните стойности на T score и BMD на ниво L1-L4, Femoral Neck и Total Neck според ТТ под и над 66.5 кг в общата извадка се установи, че жените с по-високо ТТ имат сигнификантно по-висока КМП в разглежданите скелетни области (фиг. 31 а и б).



**Фигура 31 а).** Сравнителен анализ на T score според телесното тегло



**Фигура 31 б).** Сравнителен анализ на BMD според телесното тегло

Резултатите от проведените впоследствие корелационни анализи между ОТ, ИТМ и ТТ с T score и BMD в разглежданите скелетни региони показват, че има положителна зависимост между антропометричните показатели и двата индекса за костна плътност.

При ОТ се отчита положителна връзка с T score на ниво L4, L1-L4 и всички зони на проксимален фемур, като подобни резултати се установяват и по отношение на корелациите с BMD в същите области. При анализа на зависимостта на ИТМ с T score и BMD бе установена допълнително положителна връзка с костните индекси на ниво L1 и L2, а зависимостта на ниво L4, L1-L4 е по-силна спрямо ОТ. От друга страна, положителните корелации в областта на проксималния фемур са по-слаби спрямо ОТ. По отношение на ТТ положителната връзка с двата индекса за костна плътност е налице във всички разглеждани скелетни региони и е най-силна спрямо другите два антропометрични показателя (табл.6). След парциален корелационен анализ между разглежданите антропометрични параметри и двата костни индекса спрямо възрастта и давността на МП се отчита запазване на откритите първоначално позитивни връзки, но се установяват и допълнителни положителни корелации на КМП на ниво L1, L2 и L3 с ОТ, както и на КМП на ниво L3 с ИТМ.

**Таблица 6** Корелационна зависимост на T score и BMD с обиколка на талията, ИТМ и телесното тегло

Скелетен регион	Обиколка на талия (см)	ИТМ (кг/м <sup>2</sup> )	Телесно тегло (кг)
T score ( $\pm$ SD)			
L1 Съобразно възраст и менопауза	r = 0.192; p = 0.080 r = 0.215; p = 0.053	<b>r = 0.219; p = 0.045</b> <b>r = 0.273; p = 0.013</b>	<b>r = 0.349; p = 0.001</b> <b>r = 0.321; p = 0.003</b>
L2 Съобразно възраст и менопауза	r = 0.197; p = 0.073 r = 0.215; p = 0.052	<b>r = 0.216; p = 0.049</b> <b>r = 0.267; p = 0.015</b>	<b>r = 0.372; p &lt; 0.001</b> <b>r = 0.341; p = 0.002</b>
L3 Съобразно възраст и менопауза	r = 0.189; p = 0.085 <b>r = 0.222; p = 0.045</b>	r = 0.213; p = 0.051 <b>r = 0.284; p = 0.010</b>	<b>r = 0.395; p &lt; 0.001</b> <b>r = 0.372; p = 0.001</b>
L4 Съобразно възраст и менопауза	r = 0.355; p = 0.001 r = 0.359; p = 0.001	r = 0.389; p < 0.001 r = 0.412; p < 0.001	r = 0.502; p < 0.001 r = 0.483; p < 0.001
L1-L4 Съобразно възраст и менопауза	r = 0.256; p = 0.019 r = 0.264; p = 0.017	r = 0.290; p = 0.007 r = 0.327; p = 0.003	r = 0.423; p < 0.001 r = 0.394; p < 0.001
Femoral Neck Съобразно възраст и менопауза	<b>r = 0.303; p = 0.005</b> <b>r = 0.338; p = 0.002</b>	r = 0.210; p = 0.055 <b>r = 0.268; p = 0.015</b>	<b>r = 0.386; p &lt; 0.001</b> <b>r = 0.355; p = 0.001</b>
Upper Neck Съобразно възраст и менопауза	<b>r = 0.231; p = 0.035</b> <b>r = 0.242; p = 0.028</b>	r = 0.148; p = 0.181 r = 0.181; p = 0.103	<b>r = 0.280; p = 0.007</b> <b>r = 0.234; p = 0.034</b>
Ward's triangle Съобразно възраст и менопауза	r = 0.251; p = 0.021 r = 0.281; p = 0.011	r = 0.241; p = 0.027 r = 0.305; p = 0.005	r = 0.409; p < 0.001 r = 0.386; p < 0.001
Trochanter Съобразно възраст и менопауза	r = 0.388; p < 0.001 r = 0.379; p < 0.001	r = 0.329; p = 0.002 r = 0.333; p = 0.002	r = 0.457; p < 0.001 r = 0.434; p < 0.001
Total Neck Съобразно възраст и менопауза	r = 0.390; p < 0.001 r = 0.401; p < 0.001	r = 0.332; p = 0.002 r = 0.362; p = 0.001	r = 0.459; p < 0.001 r = 0.434; p < 0.001
BMD (g/cm <sup>2</sup> )			
L1 Съобразно възраст и менопауза	r = 0.193; p = 0.078 <b>r = 0.218; p = 0.050</b>	<b>r = 0.222; p = 0.042</b> <b>r = 0.278; p = 0.012</b>	<b>r = 0.350; p = 0.001</b> <b>r = 0.323; p = 0.003</b>
L2 Съобразно възраст и менопауза	r = 0.203; p = 0.063 <b>r = 0.223; p = 0.044</b>	<b>r = 0.221; p = 0.044</b> <b>r = 0.273; p = 0.013</b>	<b>r = 0.375; p &lt; 0.001</b> <b>r = 0.345; p = 0.001</b>

L3 Съобразно възраст и менопауза	r = 0.188; p = 0.086 <b>r = 0.221; p = 0.046</b>	r = 0.213; p = 0.052 <b>r = 0.284; p = 0.010</b>	<b>r = 0.395; p &lt; 0.001</b> <b>r = 0.372; p = 0.001</b>
L4 Съобразно възраст и менопауза	r = 0.355; p = 0.001 r = 0.359; p = 0.001	r = 0.388; p < 0.001 r = 0.410; p < 0.001	r = 0.500; p < 0.001 r = 0.481; p < 0.001
L1-L4 Съобразно възраст и менопауза	r = 0.264; p = 0.015 r = 0.284; p = 0.010	r = 0.295; p = 0.006 r = 0.345; p = 0.001	r = 0.446; p < 0.001 r = 0.423; p < 0.001
Femoral Neck Съобразно възраст и менопауза	r = 0.338; p = 0.002 r = 0.366; p = 0.001	r = 0.223; p = 0.042 r = 0.269; p = 0.014	r = 0.409; p < 0.001 r = 0.380; p < 0.001
Upper Neck Съобразно възраст и менопауза	<b>r = 0.231; p = 0.035</b> <b>r = 0.243; p = 0.028</b>	r = 0.142; p = 0.198 r = 0.176; p = 0.114	<b>r = 0.279; p = 0.010</b> <b>r = 0.233; p = 0.035</b>
Lower Neck Съобразно възраст и менопауза	r = 0.344; p = 0.001 r = 0.387; p < 0.001	r = 0.257; p = 0.018 r = 0.324; p = 0.003	r = 0.449; p < 0.001 r = 0.428; p < 0.001
Ward's triangle Съобразно възраст и менопауза	r = 0.258; p = 0.018 r = 0.290; p = 0.008	r = 0.241; p = 0.027 r = 0.305; p = 0.005	r = 0.411; p < 0.001 r = 0.368; p < 0.001
Trochanter Съобразно възраст и менопауза	r = 0.388; p < 0.001 r = 0.379; p < 0.001	r = 0.327; p = 0.002 r = 0.332; p = 0.002	r = 0.456; p < 0.001 r = 0.433; p < 0.001
Shaft Съобразно възраст и менопауза	r = 0.340; p = 0.002 r = 0.345; p < 0.001	r = 0.308; p = 0.004 r = 0.320; p = 0.003	r = 0.356; p = 0.001 r = 0.347; p = 0.001
Total Neck Съобразно възраст и менопауза	r = 0.393; p < 0.001 r = 0.404; p < 0.001	r = 0.330; p = 0.002 r = 0.360; p = 0.001	r = 0.457; p < 0.001 r = 0.432; p < 0.001

(r correlation; p value)

Независимо от установените положителни корелации между ОТ, ИТМ и ТТ с двата индекса за костна плътност, проведените впоследствие парциални корелационни анализи не предполагат наличие на синергичен или адитивен ефект на трите антропометрични показателя върху КМП (табл.7).

**Таблица 7.** Коригирана зависимост на обиколка на талията, ИТМ и телесното тегло с T score и BMD

	Обиколка на талия (см)	ИТМ (кг/м <sup>2</sup> )	Телесно тегло (кг)
<b>T score L1-L4 (± SD)</b>	r = 0.256; p = 0.019	<b>r = 0.290; p = 0.007</b>	<b>r = 0.423; p &lt; 0.001</b>
Съобразно ИТМ	r = 0.053; p = 0.636	–	<b>r = 0.394; p = 0.001</b>
Съобразно обиколка на талия	–	r = 0.152; p = 0.170	<b>r = 0.387; p &lt; 0.001</b>
Съобразно телесно тегло	r = -0.179; p = 0.105	r = -0.145; p = 0.190	–
<b>T score Femoral Neck (± SD)</b>	<b>r = 0.303; p = 0.005</b>	r = 0.210; p = 0.055	<b>r = 0.386; p &lt; 0.001</b>
Съобразно ИТМ	<b>r = 0.226; p = 0.040</b>	–	<b>r = 0.402; p &lt; 0.001</b>
Съобразно обиколка на талия	–	r = -0.037; p = 0.739	<b>r = 0.251; p = 0.022</b>
Съобразно телесно тегло	r = -0.027; p = 0.811	<b>r = -0.242; p = 0.027</b>	–
<b>T score Total Neck (± SD)</b>	<b>r = 0.390; p &lt; 0.001</b>	<b>r = 0.332; p = 0.002</b>	r = 0.459; p < 0.001
Съобразно ИТМ	<b>r = 0.223; p = 0.043</b>	–	r = 0.355; p = 0.001
Съобразно обиколка на талия	–	r = 0.055; p = 0.624	r = 0.265; p = 0.019
Съобразно телесно тегло	r = 0.024; p = 0.833	r = -0.126; p = 0.256	–
<b>BMD L1-L4 (g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>r = 0.264; p = 0.015</b>	<b>r = 0.295; p = 0.006</b>	<b>r = 0.446; p &lt; 0.001</b>

Съобразно ИТМ	$r = 0.060; p = 0.588$	–	$r = 0.388; p < 0.001$
Съобразно обиколка на талия	–	$r = 0.150; p = 0.176$	$r = 0.446; p < 0.001$
Съобразно телесно тегло	$r = -0.203; p = 0.06$	$r = -0.179; p = 0.106$	–
<b>BMD Femoral Neck (g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b><math>r = 0.338; p = 0.002</math></b>	<b><math>r = 0.223; p = 0.042</math></b>	<b><math>r = 0.409; p &lt; 0.001</math></b>
Съобразно ИТМ	<b><math>r = 0.268; p = 0.014</math></b>	–	<b><math>r = 0.428; p &lt; 0.001</math></b>
Съобразно обиколка на талия	–	$r = -0.062; p = 0.578$	<b><math>r = 0.243; p = 0.027</math></b>
Съобразно телесно тегло	$r = 0.004; p = 0.969$	<b><math>r = -0.260; p = 0.018</math></b>	–
<b>BMD Total Neck (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$r = 0.393; p < 0.001$	<b><math>r = 0.330; p = 0.002</math></b>	<b><math>r = 0.457; p &lt; 0.001</math></b>
Съобразно ИТМ	$r = 0.230; p = 0.037$	–	<b><math>r = 0.355; p = 0.001</math></b>
Съобразно обиколка на талия	–	$r = 0.049; p = 0.663$	<b><math>r = 0.256; p = 0.019</math></b>
Съобразно телесно тегло	$r = 0.033; p = 0.767$	$r = -0.125; p = 0.261$	–

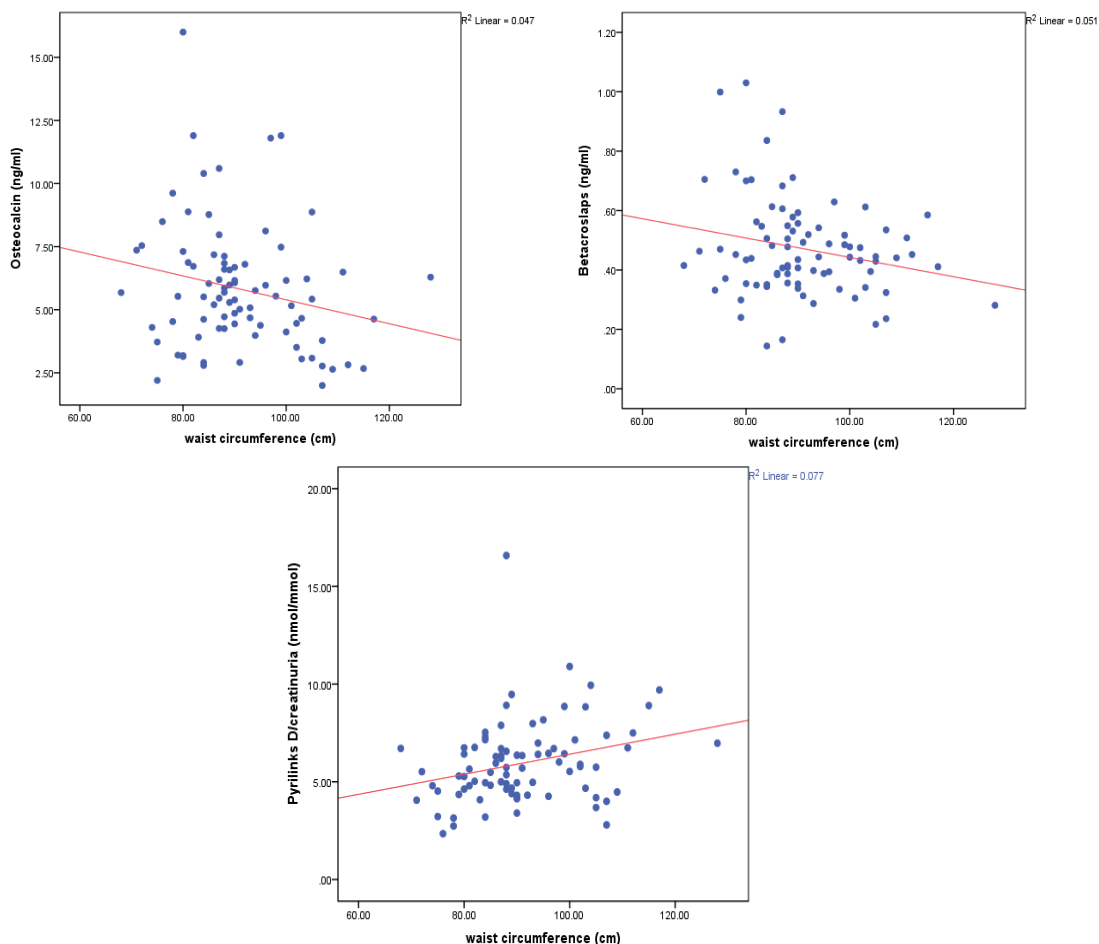
( $r$  correlation;  $p$  value)

При коригиране на корелационните анализи на ОТ и ИТМ с КМП спрямо ТТ се отчита загуба на първоначално откритите позитивни зависимости. Нещо повече, установява се негативна корелация между КМП на ниво Femoral Neck и ИТМ след съобразяване на ТТ. От друга страна, положителната връзка между ТТ и КМП се запазва след коригиране на корелационните анализи както спрямо ОТ, така и спрямо ИТМ. Тези резултати предполагат, че ефектите на висцералната мастна тъкан върху скелета се медираат от механично натоварване на скелета, а не от метаболитните ѝ ефекти.

### **Маркери на костната обмяна според анализирани антропометрични показатели**

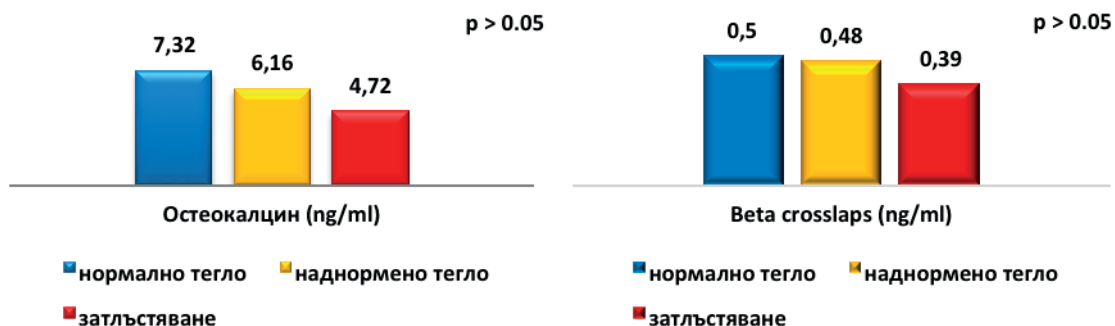
От съпоставката на маркерите на костната обмяна спрямо ОТ в общата извадка се установи единствено сигнификантно по-високо ниво на съотношението DPD/Cr при жените с ОТ над 80 см спрямо тези с ОТ под 80 см ( $6.23 \pm 2.14$  nmol/mmol към  $4.65 \pm 1.39$  nmol/mmol,  $p = 0.008$ ). В групата на остеопорозата обаче се намери сигнификантно по-ниско ниво на Beta Crosslaps при ОТ над 80 см спрямо ОТ под 80 см ( $0.45 \pm 1.12$  ng/ml към  $0.60 \pm 0.28$  ng/ml,  $p = 0.047$ ) и тенденция за по-ниско ниво на OC ( $6.05 \pm 2.41$  ng/ml към  $8.16 \pm 4.40$  ng/ml,  $p > 0.05$ ), която все пак не достига статистическа значимост. От последващите корелационни анализи между ОТ и маркерите на костната обмяна в общата извадка се установи обратнопропорционална слаба зависимост с OC ( $r = -0.217; p = 0.048$ ). Подобна тенденция се намери и по отношение на зависимостта между ОТ и **Beta Crosslaps** ( $r = -0.226; p = 0.039$ ), докато със съотношението **DPD/Cr** се установи положителна слаба зависимост ( $r = 0.277; p = 0.011$ ) (Фиг. 32 а, б, в).





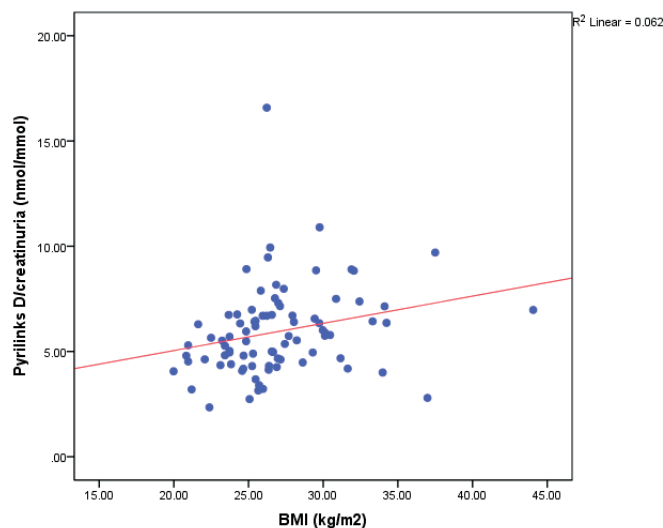
**Фигура 32 а), б) и в).** Корелационна зависимост на обиколката на талията с остеокалцин, Beta Crosslaps и Пирилинкс D/кретинин в урината

От съпоставката на маркерите на костната обмяна спрямо ИТМ в общата извадка се установи единствено сигнификантна разлика в съотношението DPD/Cr ( $5.13 \pm 1.26$  nmol/mmol при нормално тегло;  $6.32 \pm 2.50$  nmol/mmol при наднормено тегло;  $6.39 \pm 1.89$  nmol/mmol при затлъстяване;  $p = 0.046$ ), която показва, че с увеличаване на ИТМ се повишава нивото на уринния маркер за костна резорбция. При съпоставка на маркерите на костната обмяна спрямо ИТМ в анализиранияте според КМП не бяха намерени допълнителни сигнификантни разлики, но се набеляза тенденция за понижаване на нивата на ОС и Beta Crosslaps с повишаване на ИТМ в групата на остеопорозата (фиг. 33 а и б).



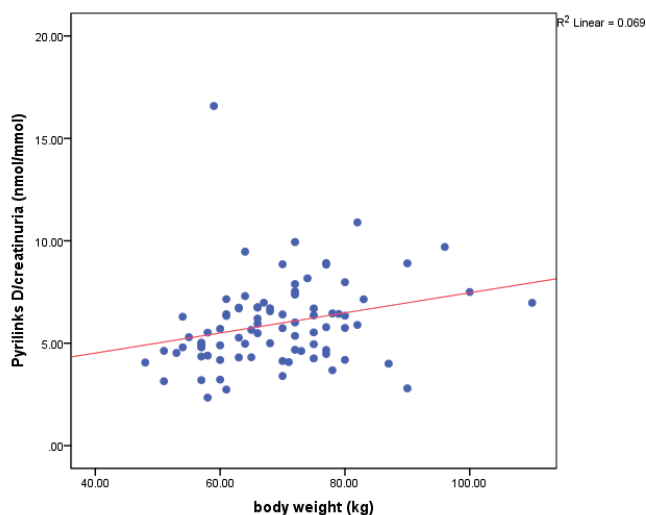
**Фигура 33 а) и б)** Сравнителен анализ на нивата на остеокалцин и Beta Crosslaps според ИТМ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) в групата на остеопорозата

От проведения впоследствие корелационен анализ не се установи връзка между ИТМ и стойностите на **ОС** ( $r = -0.180$ ;  $p > 0.05$ ) и **Beta Crosslaps** ( $r = -0.136$ ;  $p > 0.05$ ), но беше открито сигнификантно повишаване на съотношението **DPD/Cr** ( $r = 0.249$ ;  $p = 0.022$ ) с повишаване на ИТМ (фиг. 34).



**Фигура 34.** Корелационна зависимост между ИТМ и съотношението пирилинкс D /креатинин в урината

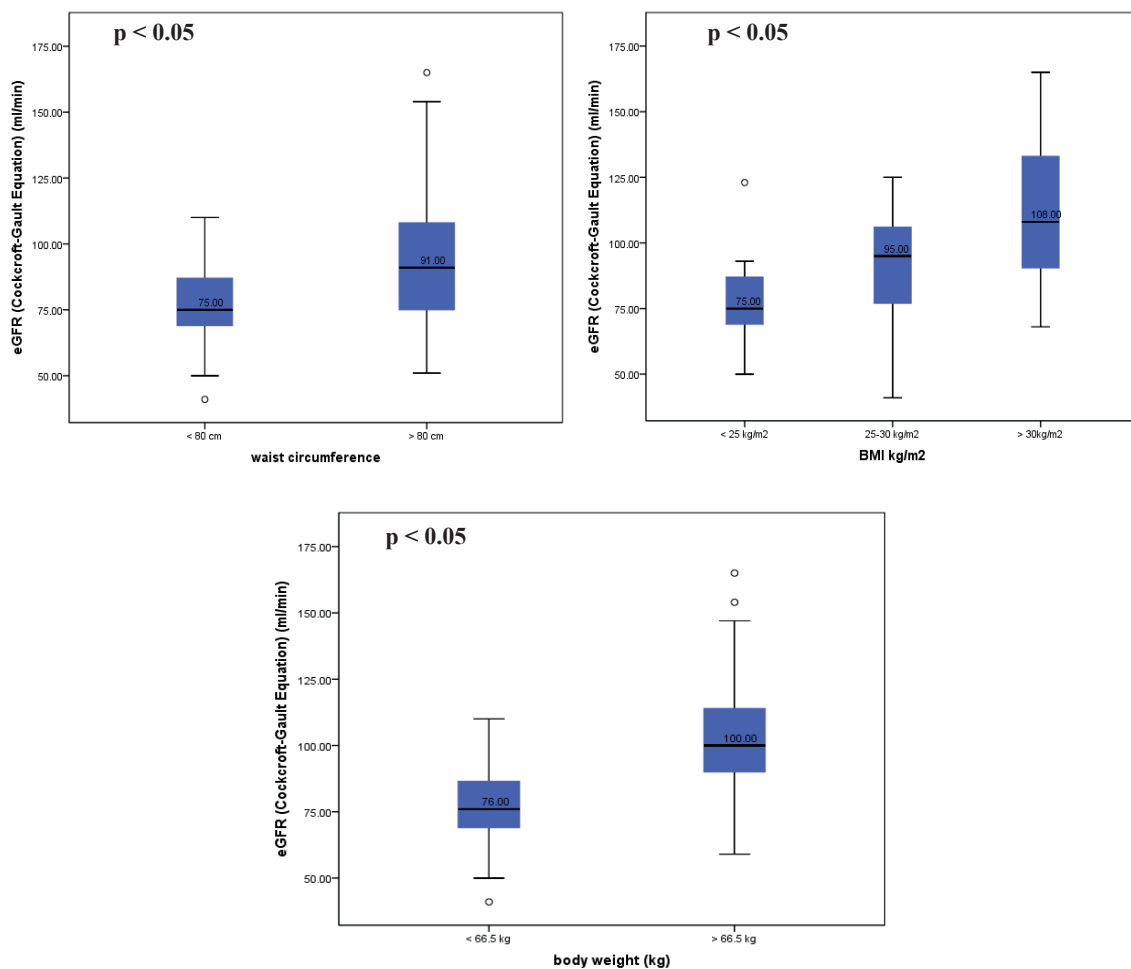
От съпоставката на маркерите за костна обмяна спрямо определените прагови стойности на *ТТ* не бяха намерени разлики в общата извадка и в анализираниите според КМП групи. От друга страна, корелационните зависимости на *ТТ* с маркерите на костната обмяна следват тенденцията на установените връзки при ИТМ. С нивата на **ОС** ( $r = -0.153$ ;  $p = 0.165$ ) и **Beta Crosslaps** ( $r = 0.122$ ;  $p = 0.267$ ) не се установява зависимост, докато със съотношението **DPD/Cr** ( $r = 0.263$ ;  $p = 0.015$ ) е налице положителна връзка (фиг. 35).



**Фигура 35.** Корелационна зависимост между телесно тегло и пирилинкс D/креатинин в урината

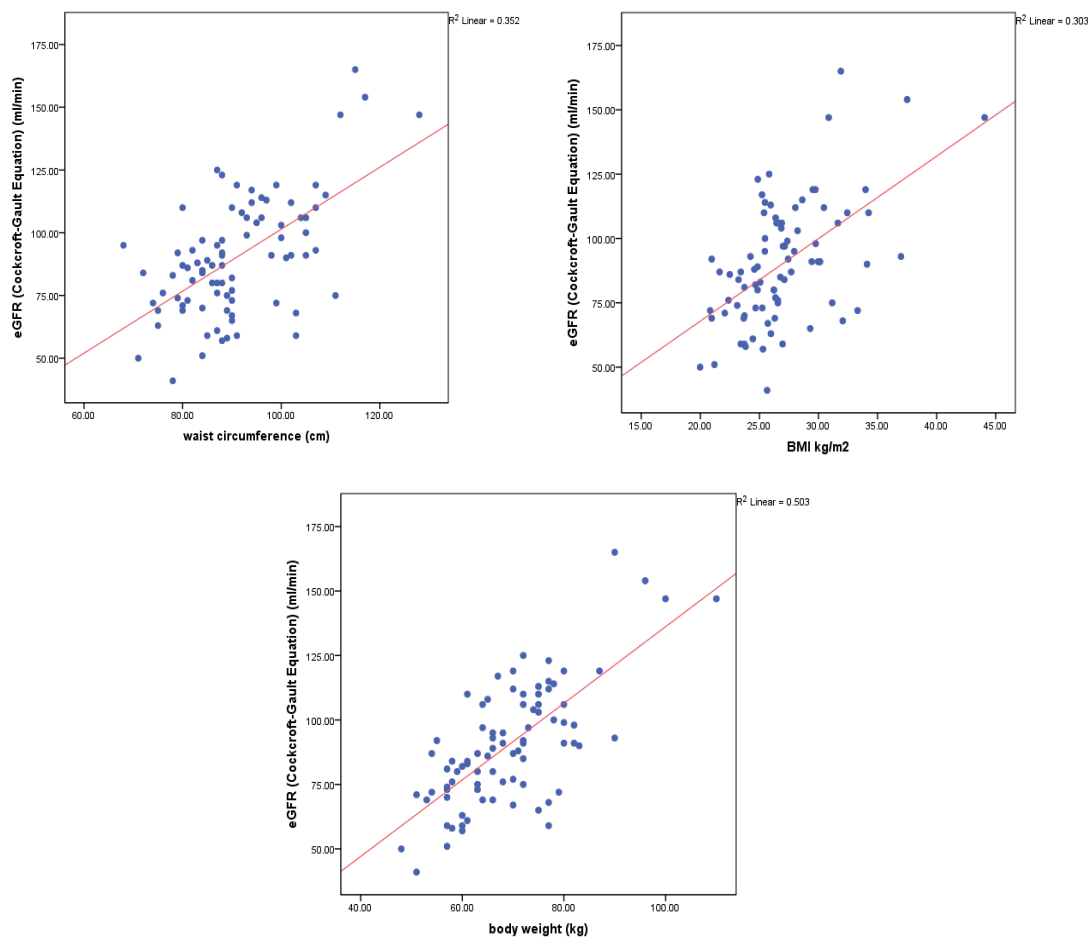
Поради установените разнопосочни зависимости на антропометричните показатели с двата маркера за костна резорбция (**Beta Crosslaps** и **DPD/Cr**) се проведоха допълнителни анализи.

Бяха намерени сигнификантни разлики в eGFR според ОТ, ИТМ и ТТ (фиг. 36 а, б и в).



**Фигура 36 а), б) и в).** Сравнителен анализ на гломерулната филтрация според обиколката на талията, ИТМ и телесното тегло

Установиха се и положителни силни корелационни зависимости на eGFR с ОТ ( $r = 0.593$ ;  $p < 0.001$ ), ИТМ ( $r = 0.550$ ;  $p < 0.001$ ) и ТТ ( $r = 0.709$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 37 а, б, в).



**Фигура 37 а), б), в).** Корелационна зависимост на eGFR с обиколката на талията, ИТМ и телесното тегло

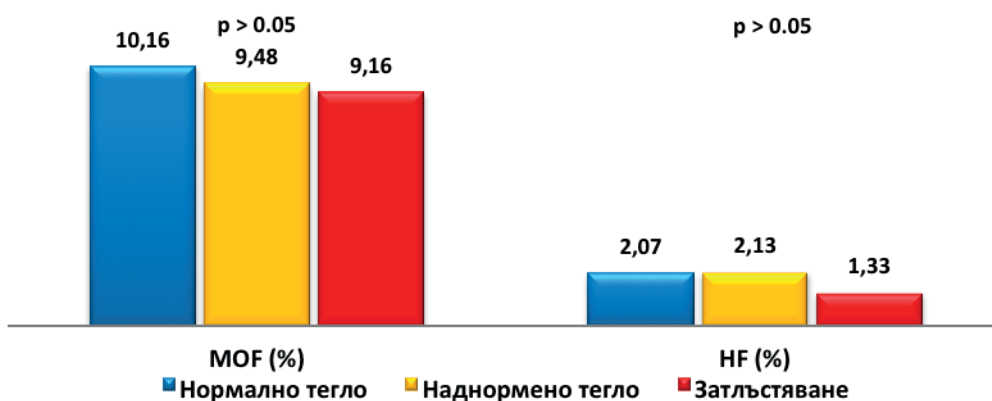
Тези резултати предполагат, че по-високите стойности на антропометрични показатели се свързват с по-висока гломерулна филтрация. Допълнителните изчисления показват, че 35.2% от стойностите на eGFR зависят от ОТ, 30.3% от стойностите на eGFR зависят от ИТМ, а 50.3% от стойностите на eGFR зависят от ТТ. От друга страна, положителните слаби зависимости на съотношението DPD/Cr с ОТ ( $r = 0.277$ ;  $p = 0.011$ ), с ИТМ ( $r = 0.249$ ;  $p = 0.018$ ) и с ТТ ( $r = 0.263$ ;  $p = 0.015$ ) се загубват след съобразяване на eGFR.

Проведеният впоследствие регресионен анализ между разглежданите антропометрични параметри и маркерите на костната обмяна показват, че нивата на **ОС** са негативно свързани с ОТ ( $r = -0.217$ ;  $p = 0.024$ ) и с ИТМ ( $r = -0.184$ ;  $p = 0.047$ ), нивата на **Beta Crosslaps** са негативно свързани с ОТ ( $r = -0.226$ ;  $p = 0.019$ ), а между съотношението DPD/Cr и трите антропометрични показателя остава позитивна сигнификантна връзка, която се загубва след съобразяване на eGFR. За да определим независимото значение на разглежданите антропометрични показатели по отношение на маркерите на костната обмяна, проведехме мултирегресионен стъпков анализ. По-голямата ОТ се отличи като сигнификантен негативен предиктор на костната обмяна, тъй като се свързва с по-ниски нива на **ОС** ( $\beta = -0.217$ ;  $p = 0.048$ ) и **Beta Crosslaps** ( $\beta = -0.226$ ;  $p = 0.039$ ). Допълнителните изчисления показват, че 31% от нивата на костните маркери зависят от ОТ. Позитивната връзка между ОТ и съотношението **DPD/Cr** ( $\beta = 0.277$ ;  $p = 0.011$ ) се загубва след съобразяване на eGFR. Установените зависимости не се променят след съобразяване на възрастта и давността на МП.

## Фрактурен риск според анализирани антропометрични показатели

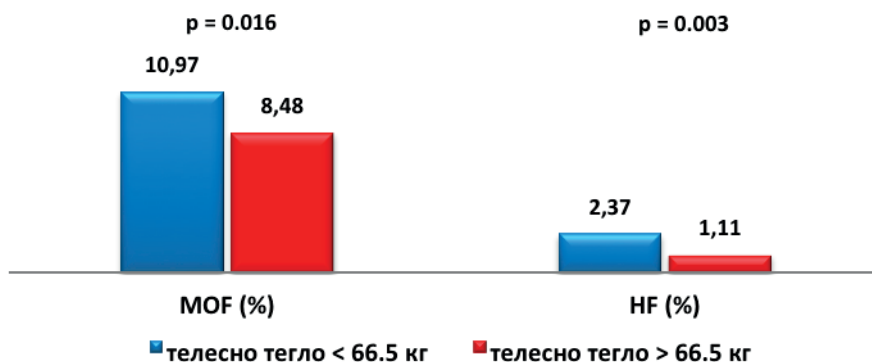
От сравнителния анализ на фрактурните рискове според *ОТ* под и над 80 см не се установиха сигнификантни разлики. Не беше намерена и корелационна зависимост между *ОТ* и фрактурния риск на фона на преобладаване на случаите с *ОТ* над 80 см в общата група.

От сравнителния анализ на фрактурните рискове според *ИТМ* не се установиха сигнификантни разлики, но се набелязва тенденция за по-нисък 10-годишен риск за *МОФ* (фиг. 38). От друга страна, между *ИТМ* и изчислените фрактурни рискове не беше установена корелационна зависимост.



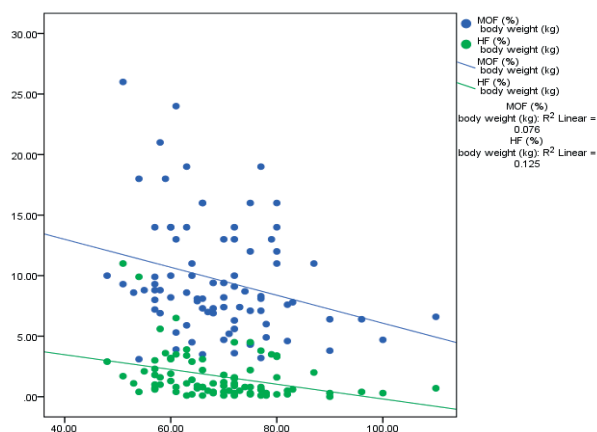
Фигура 38. Сравнителен анализ на фрактурните рискове според *ИТМ* (кг/м<sup>2</sup>)

От сравнителния анализ на фрактурните рискове според определените прагови стойности на *ТТ* се установиха сигнификантни разлики (фиг. 39).



Фигура 39. Сравнителен анализ на фрактурните рискове според телесното тегло

Освен това беше намерена отрицателна корелационна зависимост между *ТТ* и фрактурните рискове (фиг. 40), като зависимостта между 10-годишния риск за *МОФ* и *ТТ* е негативна слаба, клоняща към умерена ( $r = -0.275$ ;  $p = 0.011$ ), а между 10-годишния риск за *НФ* и *ТТ* е негативна умерена ( $r = -0.353$ ;  $p = 0.001$ ).



**Фигура 40.** Корелационна зависимост между телесно тегло и фрактурен риск

Бяха намерени допълнителни прагови стойности на ТТ, под които фрактурният риск се увеличава, като за 10-годишния риск за MOF праговата стойност е 62 кг (AUC = 0.856 (0.729–0.982);  $p = 0.037$ ) с чувствителност 72.80% и специфичност 100%, а за 10-годишния риск за HF праговата стойност е 66.5 кг (AUC = 0.617 (0.466–0.767);  $p = 0.031$ ) с чувствителност 59.1% и специфичност 66.7%. Под определените прагови стойности на ТТ може да се каже, че се увеличава вероятността за настъпване на фрактура според 10-годишния риск за MOF и HF.

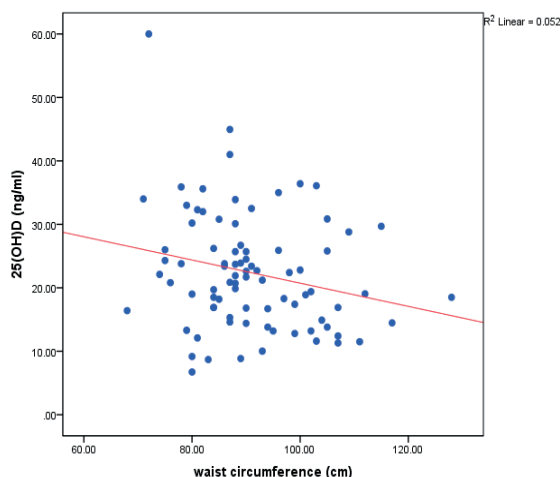
Проведеният впоследствие регресионен анализ потвърждава, че ТТ е негативно свързано с 10-годишния риск за MOF ( $r = -0.275$ ,  $p = 0.006$ ) и с 10-годишния риск за HF ( $r = -0.357$ ,  $p < 0.001$ ). По отношение на ИТМ от регресионния анализ обаче се установява слаба негативна зависимост с 10-годишния риск за HF ( $r = -0.184$ ,  $p = 0.047$ ). Гранична негативна зависимост се установява и между ОТ и 10-годишния риск за HF ( $r = -0.178$ ,  $p = 0.053$ ).

За да определим независимото значение на разглежданите антропометрични показатели по отношение на фрактурните рискове, проведохме мултирегресионен стъпков анализ. По-високото ТТ се отличи като сигнификантен негативен предиктор както за 10-годишния риск за MOF ( $\beta = -0.730$ ,  $p < 0.001$ ), така и за 10-годишния риск за HF ( $\beta = -0.730$ ,  $p < 0.001$ ). По отношение на ИТМ се намери обаче позитивна връзка както с 10-годишния риск за MOF ( $\beta = 0.532$ ,  $p = 0.009$ ), така и с 10-годишния риск за HF ( $\beta = 0.441$ ,  $p = 0.026$ ).

След съобразяване на възрастта и давността на МП негативните връзки на ТТ с 10-годишния риск за MOF ( $\beta = -0.246$ ,  $p = 0.006$ ) и 10-годишния риск за HF ( $\beta = -0.299$ ,  $p = 0.002$ ) се запазват.

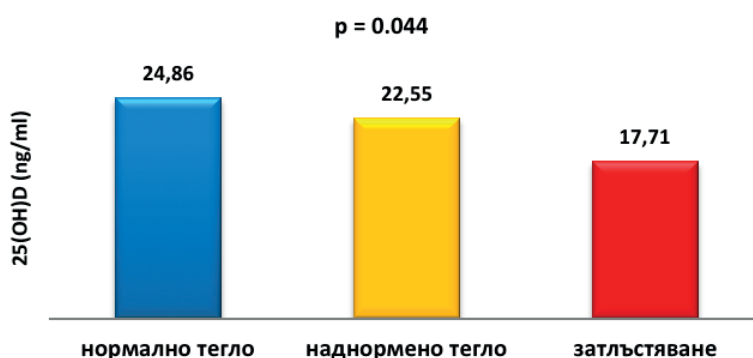
## Витамин D и антропометрични показатели

От сравнителния анализ на нивото на 25(OH)D спрямо ОТ се набеляза тенденция за по-ниски нива на витамина при ОТ над 80 см ( $21.39 \pm 8.09$  ng/ml към  $24.98 \pm 13.03$  ng/ml,  $p > 0.05$ ), а от корелационния анализ беше установена негативна зависимост ( $r = -0.228$ ;  $p = 0.037$ ) (фиг. 41).



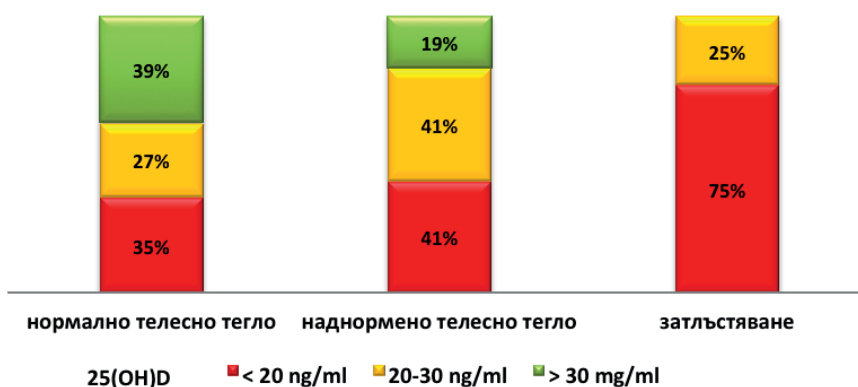
**Фигура 41.** Корелационна зависимост между обиколка на талията и 25(OH)D

От друга от страна, сравнителният анализ на нивата на 25(OH)D според ИТМ се намери сигнификантна разлика ( $p = 0.044$ ), която показва значимо намаляване на нивата на витамин D с увеличаване на ИТМ. Нещо повече, при жените със затлъстяване се установява изразен дефицит на витамин D (фиг. 42).



**Фигура 42.** Средни стойности на 25(OH)D според ИТМ (кг/м<sup>2</sup>)

Допълнителният анализ показва, че има отрицателна зависимост между нивата на витамин D и ИТМ ( $r = -0.248$ ;  $p = 0.023$ ), като в групата на затлъстелите лица 75% са с нива на 25(OH)D < 20 ng/ml (фиг. 43).



**Фигура 43.** Разпределение на 25(OH)D според ИТМ (кг/м<sup>2</sup>)

При съпоставка на нивата на 25(OH)D спрямо определените прагови стойности на ТТ не се установиха разлики. Не бяха намерени и корелационни зависимости между двата показателя.

### **Калциево-фосфорна обмяна и антропометрични показатели**

При съпоставка на серумните и уринните нива на калций и фосфор се установи сигнификантно по-високо ниво на серумния Са при ОТ < 80 см ( $2.47 \pm 0.12$  mmol/l към  $2.42 \pm 0.09$  mmol/l,  $p = 0.045$ ) и сигнификантно по-ниско ниво на фосфатурията при ТТ < 66.5 кг ( $16.38 \pm 6.99$  mmol/24ч към  $23.70 \pm 10.42$  mmol/24ч,  $p = 0.027$ ). Не бяха установени корелационни зависимости между разглежданите антропометрични параметри и серумните нива на калций и фосфор. Положителни корелации се установяват за ТТ с калциурията ( $r = 0.287$ ;  $p = 0.008$ ) и фосфатурията ( $r = 0.352$ ;  $p = 0.001$ ). Аналогични зависимости се намериха и по отношение на ОТ (с калциурията  $r = 0.300$ ;  $p = 0.006$ ; с фосфатурията  $r = 0.338$ ;  $p = 0.002$ ). След съобразяване на eGFR значимостта на тези зависимости се загубва, но се установява сигнификантна негативна връзка между ИТМ и калциурията ( $r = -0.317$ ;  $p = 0.004$ ). От друга страна, между ОТ и нивата на ПТХ се намери положителна зависимост ( $r = 0.219$ ;  $p = 0.046$ ), чиято сила нараства след съобразяване на eGFR ( $r = 0.399$ ;  $p < 0.001$ ). Проведеният впоследствие мултирегресионен стъпков анализ показва, че нивото на ПТХ се свързва позитивно с ОТ ( $\beta = 0.584$ ,  $p < 0.001$ ), независимо от възрастта, давността на МП, останалите антропометрични показатели, параметрите на калциево-фосфорната обмяна и eGFR. От друга страна, нивото на 25(OH)D остава негативно свързано с ИТМ ( $\beta = -0.248$ ,  $p = 0.023$ ) след съобразяване на посочените променливи.

### **Обсъждане**

Допуска се, че висцералната мастна тъкан може да влияе благоприятно на костния интегритет чрез стимулиране на остеобластната активност и инхибиране на костната резорбция посредством свързаните с адипоцитите хормони и растежни фактори (296). След първоначално откритите от нас положителни корелации на ОТ и ИТМ с КМП както и намерените негативни зависимости от регресионния анализ на двата антропометрични показателя с фрактурните рискове ние също допуснахме, че абдоминалното затлъстяване би могло да се асоциира положително с костното здраве в постменопаузална възраст. Резултатите от проведените впоследствие коригиращи анализи обаче предполагат, че по-високото ТТ е антропометричният показател, който се свързва с установените по-добри параметри на КМП и с намерените по-ниски фрактурни рискове при затлъстяване. В подкрепа на това е и загубата на положителната връзка между ОТ и ИТМ с параметрите на КМП след съобразяване на ТТ. Освен това след мултирегресионен стъпков анализ установяваме позитивната зависимост на ИТМ с фрактурните рискове и липса на негативна корелация на ОТ с фрактурните рискове. Следва да уточним, че тези зависимости наблюдаваме в извадка, в която преобладават случаите с наднормено тегло и първа степен затлъстяване, като не изключваме възможността за промяна в силата или посоката на връзките при екстремно затлъстяване.

Въз основа на установените връзки на маркерите за костна обмяна с антропометричните параметри и след проведените допълнителни анализи аналогично на други автори (323) установихме, че натрупването на висцерална мастна тъкан се свързва с по-ниски нива на костната обмяна, поради намерените негативни корелации на ОТ с нивата на ОС и Beta Crosslaps. От друга страна, приемаме, че нивата на уринния маркер за костна резорбция DPD/Cr се опреде-



лят не само от нивото на костна обмяна, но и от допълнителни екстраосални фактори, които следва да се съобразяват при интерпретацията на резултатите. Намерените от нас например зависимости между антропометричните показатели и бъбречната функция предполагат, че по-високите нива на съотношението DPD/Cr могат да са свързани с по-високата гломерулна филтрация, която наблюдаваме при жените с наднормено тегло и затлъстяване.

По-ниското ниво на костна обмяна при затлъстяване би могло да контрабалансира повишения костен обмен, наблюдаван след настъпването на МП. Липсата обаче на положителна корелация на КМП с ОТ и ИТМ след коригирания спрямо ТТ анализ и положителната зависимост на фрактурните рискове с ИТМ от проведения милтирегресионен стъпков анализ предполага, че затлъстяване би могло да противостои на позитивната връзка на костното здраве в постменопаузална възраст с ТТ и свързаното с него механичното натоварване на скелета. Допълнително се коментира в литературата, че абдоминалното затлъстяване може да има отрицателен ефект върху костната микроархитектоника, въпреки нормалните стойности на КМП, измерена DEXA (59, 246). Тези негативни ефекти могат да бъдат обяснени с неблагоприятните метаболитни отклонения, които се асоциират с висцералната мастна тъкан, независимо от настъпването на някои хормонални промени (лептин, естроген, адипонектин), свързани с благоприятен ефект срещу прекомерната костна загуба при стареене.

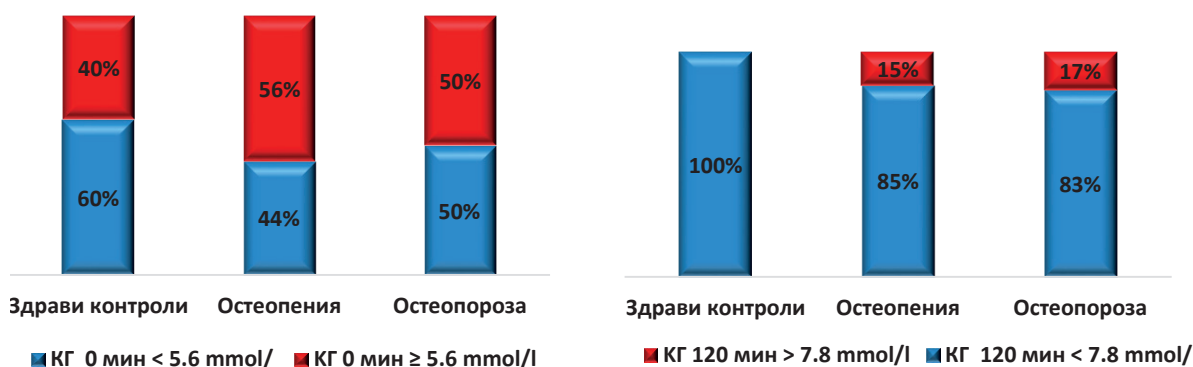
Установените в настоящото проучване по-ниски нива на 25(OH)D при жени в постменопаузална възраст със затлъстяване съответстват на резултатите от редица проучвания (323, 367). Дефицитът/недостигът на витамин D при по-голямо количество висцерална мастна тъкан също се коментира като допълнителен фактор за влошаването на костното здраве при затлъстяване, като се обсъждат различни причини за по-ниските му нива в този случай. Някои автори приемат, че секвестрирането на витамин D в мастната тъкан намалява бионаличността му (381), други обсъждат по-нисък кожен синтез с напредване на възрастта (258), а трети коментират, че по-големият обем на разпределение при индивиди със затлъстяване води до по-ниски нива на 25(OH)D (100, 367). В съответствие с последната теза е установено, че суплементацията с витамин D зависи от ИТМ (100) и следва да бъде коригирана според телесния размер, за да се постигнат желаните серумни нива на 25(OH)D и да се потиснат нивата на ПТХ. Подобно на други автори ние също установяваме и по-високи нива на ПТХ при затлъстяване на фона на по-ниски серумни концентрации на 25(OH)D (323) и въпреки това отчитаме по-ниско ниво на костна обмяна. Установената негативна връзка между Beta Crosslaps и ОТ при жени в постменопаузална възраст, независимо от намерената позитивна зависимост на ОТ с нивата на ПТХ, предполагат наличието на допълнителни фактори, които играят роля при определянето на костната резорбция в тези случаи. От друга страна, негативната връзка на ОТ с нивата на ОС не гарантира, че по-ниският костен обмен се съчетава с понижаване на костната минерализация. Напротив, допуска се, че при по-голямо количество висцерална мастна тъкан костният матрикс може да стане хиперминерализиран, което се свързва с лоша микроархитектоника, обясняваща по-високия риск от фрактури при хора със затлъстяване, въпреки нормалната или по-високата КМП спрямо по-слаби индивиди. Освен това по-ниският костен обмен при затлъстяване може да доведе до натрупване на микроувреди в резултат на ежедневните многократни натоварвания върху скелета, което допълнително води до по-ниско качество на костта (323).

Все пак механичното натоварване на скелета, свързано с по-високото ТТ, е важно за поддържането на костното здраве. От друга страна, небалансираното намаляване на теглото при затлъстяване може да се отрази неблагоприятно на костите. В съответствие с това са и резултатите от метаанализ на рандомизирани контролирани проучвания, който показва, че КМП на

ниво проксимален фемур значително намалява при загуба на ТТ след 4 месеца, а редуцията на КМП на ниво лумбални прешлени е значителна след 13 месеца. За сравнение, загубата на тегло на фона на физически упражнения не води до намаляване на КМП (336). Следователно комбинацията от балансирано хранене с ограничаване на калорийния внос при достатъчен прием на калций и витамин D и по-голямото физическото натоварване могат да допринесат за намаляване на мастната тъкан, като същевременно запазват мускулната и костната маса.

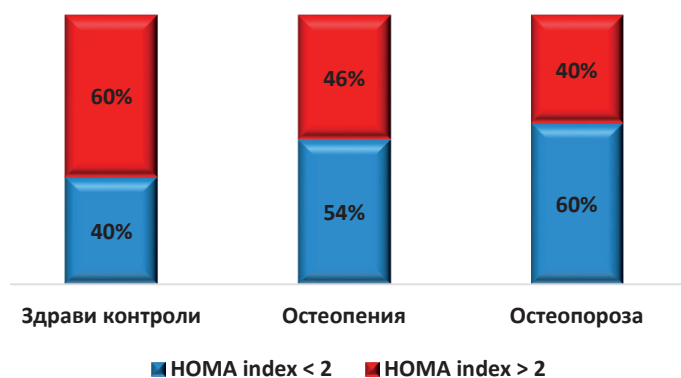
#### 4. Оценка и анализ на връзката на въглехидратната обмяна с костното здраве

Следва да уточним, че включените в изследването жени в постменопаузална възраст са без известен към момента на изследването ЗД и не приемат медикаменти, които повлияват кръвната глюкоза (КГ) и/или инсулиновата чувствителност. От проведените първоначално сравнителни анализи на КГ на 0 и 120 мин от ОГТТ, инсулин на гладно и на 120 мин от ОГТТ и НОМА index не бяха установени съществени разлики между показателите според изследваните съобразно КМП групи (табл. 2). С КГ на гладно  $\geq 5.6$  mmol/l са 51% от общата извадка като най-висок е относителният дял в групата на остеопенията, а с КГ на 120 мин от ОГТТ  $\geq 7.8$  mmol/l са 13% от лицата, разпределени сред случаите с остеопения и остеопороза (фиг. 44 а и б).



Фигура 44 а) и б). Разпределение на нивата на кръвната глюкоза в анализираниите според КМП групи

С НОМА index  $> 2$  са 46% от наблюдаваната извадка, като най-висок е относителният дял в групата на здравите контроли (фиг. 45).



Фигура 45. Разпределение на НОМА index в анализираниите според КМП групи

Не беше намерена сигнификантна разлика във възрастта и давността на МП съобразно нивата на КГ, инсулина и НОМА index, но очаквано лицата с НОМА index > 2 са със сигнификантно по-голяма ОТ ( $95.87 \pm 11.32$  см към  $86.80 \pm 9.77$  см,  $p < 0.001$ ), по-висок ИТМ ( $28.10 \pm 4.54$  кг/м<sup>2</sup> към  $25.99 \pm 3.48$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0.013$ ) и по-високо ТТ ( $73.23 \pm 12.00$  кг към  $65.58 \pm 9.50$  кг,  $p = 0.002$ ) спрямо лицата с НОМА index < 2.

### Костна плътност според параметрите на въглехидратната обмяна

От сравнителния анализ на T score и BMD в разглежданите скелетни региони според нивата на КГ на гладно под и над 5.6 mmol/l и според нивата на КГ на 120 мин от ОГТТ под и над 7.8 mmol/l не бяха намерени сигнификантни разлики. Не бяха установени и зависимости от първоначалния корелационен анализ на КМП с КГ на 0 и 120 мин от ОГТТ.

От друга страна, сравнителният анализ на КМП според НОМА index под и над 2 показва сигнификантно по-високи стойности на T score и BMD в областта на проксималния фемур при стойности на индекса над 2 (табл. 8).

**Таблица 8.** Сравнителен анализ на T score и BMD според НОМА index

Скелетен регион	T score ( $\pm$ SD)			BMD (g/cm <sup>2</sup> )		
	НОМА index < 2	НОМА index > 2	P	НОМА index < 2	НОМА index > 2	P
L1	-1.72 $\pm$ 1.15	-1.27 $\pm$ 1.06	0.07	0.92 $\pm$ 0.14	0.98 $\pm$ 0.13	0.76
L2	-1.89 $\pm$ 1.22	-1.36 $\pm$ 1.42	0.069	0.97 $\pm$ 0.14	1.04 $\pm$ 0.17	0.70
L3	-1.26 $\pm$ 1.34	-0.82 $\pm$ 1.48	0.154	1.05 $\pm$ 0.16	1.10 $\pm$ 0.18	0.165
L4	-1.32 $\pm$ 1.59	-0.87 $\pm$ 1.47	0.191	1.04 $\pm$ 0.19	1.09 $\pm$ 0.18	0.212
L1-L4	-1.42 $\pm$ 1.20	-1.04 $\pm$ 1.30	0.160	1.00 $\pm$ 0.15	1.06 $\pm$ 0.15	0.106
Femoral Neck	-1.69 $\pm$ 0.68	-1.37 $\pm$ 0.91	0.075	0.81 $\pm$ 0.10	0.85 $\pm$ 0.13	0.177
Upper Neck	-1.51 $\pm$ 0.82	-1.31 $\pm$ 1.04	0.339	0.64 $\pm$ 0.10	0.66 $\pm$ 0.13	0.328
Lower Neck	–	–	–	0.96 $\pm$ 0.10	1.02 $\pm$ 0.14	<b>0.021</b>
Ward's triangle	-2.16 $\pm$ 0.79	-1.89 $\pm$ 1.03	0.191	0.63 $\pm$ 0.10	0.66 $\pm$ 0.13	0.187
Trochanter	-1.07 $\pm$ 0.96	-0.69 $\pm$ 0.98	0.084	0.73 $\pm$ 0.11	0.77 $\pm$ 0.11	0.081
Shaft	–	–	–	1.03 $\pm$ 0.21	1.12 $\pm$ 0.17	<b>0.033</b>
Total Neck	-1.02 $\pm$ 0.87	-0.57 $\pm$ 1.03	<b>0.032</b>	0.88 $\pm$ 0.11	0.94 $\pm$ 0.13	<b>0.032</b>

(mean  $\pm$  SD; p value)

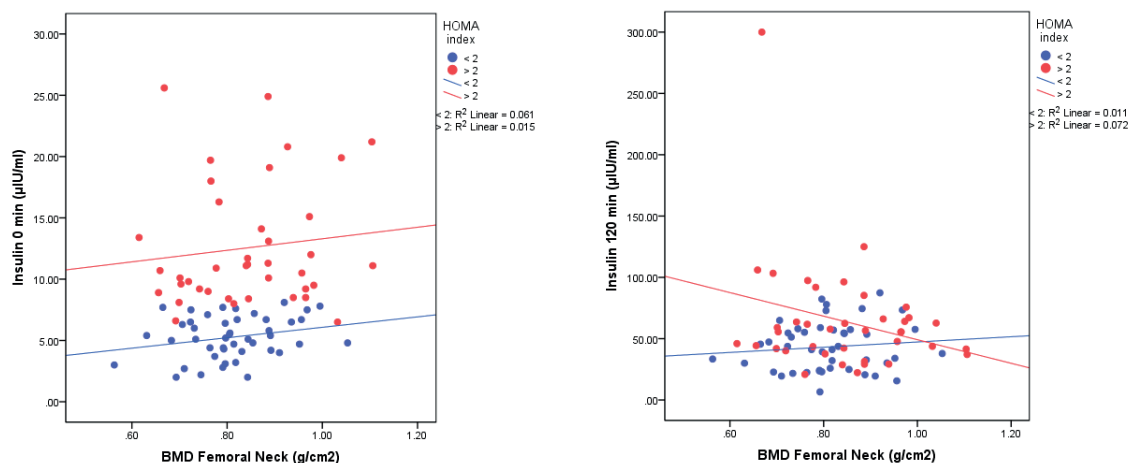
Освен това бяха установени положителни корелации между КМП на ниво проксимален фемур и инсулина на гладно (с T score Femoral Neck  $r = 0.236$ ,  $p = 0.015$ ; с BMD Femoral Neck  $r = 0.204$ ,  $p = 0.031$ , с BMD Lower Neck  $r = 0.276$ ,  $p = 0.011$ ; с BMD Shaft  $r = 0.246$ ,  $p = 0.024$ ; с T score Total Neck  $r = 0.274$ ,  $p = 0.011$ ; с BMD Total Neck  $r = 0.277$ ,  $p = 0.011$ ). Подобни зависимости бяха намерени и по отношение на НОМА index (с T score Femoral Neck  $r = 0.232$ ,  $p = 0.017$ ; с BMD Femoral Neck  $r = 0.201$ ,  $p = 0.034$ , с BMD Lower Neck  $r = 0.288$ ,  $p = 0.014$ ; с T score и с BMD Trochanter  $r = 0.221$ ,  $p = 0.044$ ; с BMD Shaft  $r = 0.246$ ,  $p = 0.024$ ; с T score Total Neck  $r = 0.280$ ,  $p = 0.001$ ; с BMD Total Neck  $r = 0.283$ ,  $p = 0.009$ ). При съпоставка на корелационните зависимости на параметрите на въглехидратната обмяна с КМП в бедрения регион между анализиранияте според КМП групи се установи, че положителната връзка на инсулина

на гладно и HOMA index с костните индекси остава сигнификантна само в групата на здравите контроли (за *инсулин на гладно* с T score Femoral Neck  $r = 0.519$ ,  $p = 0.048$ ; с BMD Femoral Neck  $r = 0.525$ ,  $p = 0.044$ ; с T score Total Neck  $r = 0.530$ ,  $p = 0.042$ ; с BMD Total Neck  $r = 0.531$ ,  $p = 0.042$ ; за *HOMA index* с T score Femoral Neck  $r = 0.585$ ,  $p = 0.022$ ; с BMD Femoral Neck  $r = 0.594$ ,  $p = 0.02$ ; с T score Total Neck  $r = 0.593$ ,  $p = 0.02$ ; с BMD Total Neck  $r = 0.598$ ,  $p = 0.019$ ).

Допускаме, че загубата на корелационните зависимости в групите на остеопорозата и остеопенията е свързана с влиянието на календарната възраст, давността на МП и/или антропометричните параметри. Във връзка с това проведохме допълнителни парциални корелационни анализи. При преизчисляване на корелационните зависимости между КМП и оценените параметри на въглехидратната обмяна спрямо възрастта и давността на МП в общата извадка не се установи съществена промяна на намерените първоначално положителни връзки с инсулина на гладно и с HOMA index. При преизчисляване на корелационните зависимости между КМП и оценените параметри на въглехидратната обмяна спрямо ОТ и ИТМ в общата извадка се установи загуба на намерените първоначално положителни връзки с инсулина на гладно и с HOMA index. Допълнително се установи негативна корелация между КМП на ниво Femoral Neck и КГ на 120 мин от ОГТТ (за T score  $r = -0.238$ ,  $p = 0.031$ ; за BMD  $r = -0.236$ ,  $p = 0.033$ ). От парциалния корелационен анализ на КМП и оценените параметри на въглехидратната обмяна спрямо ТТ не бяха намерени сигнификантни зависимости с нивата на КГ на гладно и на 120 мин от ОГТТ, с инсулина на гладно и на 120 мин от ОГТТ и с HOMA index.

От друга страна, при преизчисляване на корелационните коефициенти на КМП с КГ и инсулина спрямо HOMA index се намериха допълнителни зависимости. Установи се загуба на позитивната връзка на инсулина на гладно с КМП на ниво проксимален фемур, но се откри негативна корелация на инсулина на 120 мин от ОГТТ с КМП на ниво Femoral Neck (за T score  $r = -0.263$ ,  $p = 0.016$ ; за BMD  $r = -0.262$ ,  $p = 0.017$ ), на ниво Upper Neck (за T score  $r = -0.232$ ,  $p = 0.035$ ; за BMD  $r = -0.237$ ,  $p = 0.031$ ), на ниво Lower Neck (за BMD  $r = -0.262$ ,  $p = 0.017$ ), на ниво Ward's triangle (за T score  $r = -0.259$ ,  $p = 0.018$ ; за BMD  $r = -0.258$ ,  $p = 0.019$ ). Негативна корелация беше установена и между КГ на 120 мин с КМП на ниво Ward's triangle (за T score  $r = -0.232$ ,  $p = 0.035$ ; за BMD  $r = -0.229$ ,  $p = 0.038$ ).

На фигура 46 са представени загубата на позитивна корелация между инсулина на гладно и BMD на ниво Femoral Neck при HOMA index  $> 2$  ( $r = 0.122$ ,  $p > 0.05$ ) и наличието на сигнификантна негативна корелация на инсулина на 120 мин от ОГТТ с BMD на ниво Femoral Neck при HOMA index  $> 2$  ( $r = -0.268$ ,  $p < 0.05$ ).

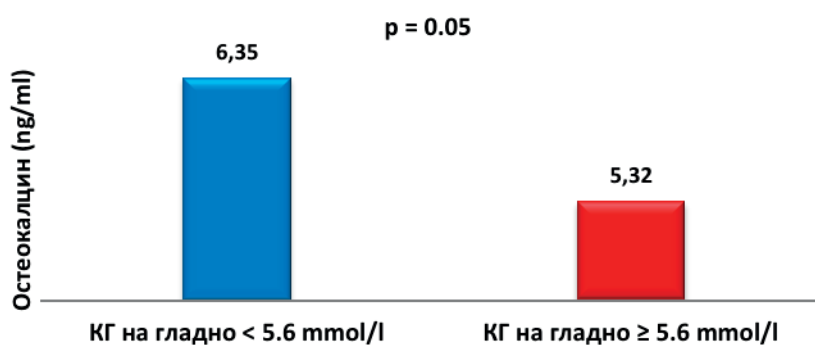


**Фигура 46.** Корелационна зависимост на КМП на ниво Femoral Neck и инсулина според HOMA index

За да определим независимата връзка на компонентите на въглехидратната обмяна и затлъстяването с КМП проведехме мултирегресионен стъпков анализ. Получените резултати показват, че установените позитивни връзки на инсулина на гладно и на НОМА index с КМП на ниво проксимален фемур се определят от ОТ ( $\beta = 0.380$ ,  $p < 0.001$ ). От друга страна, КГ на 120 мин от ОГТТ остава негативно свързана с КМП на ниво Femoral Neck ( $\beta = -0.231$ ,  $p = 0.03$ ), независимо от НОМА index, ОТ и ИТМ. Все пак при добавяне към анализа и ТТ се установява, че само ИТМ е негативно свързан с КМП на ниво Femoral Neck ( $\beta = -0.425$ ,  $p = 0.027$ ), докато ТТ се очертава като водещия позитивен предиктор за по-добрите параметри на костната плътност ( $\beta = 0.747$ ,  $p < 0.001$ ).

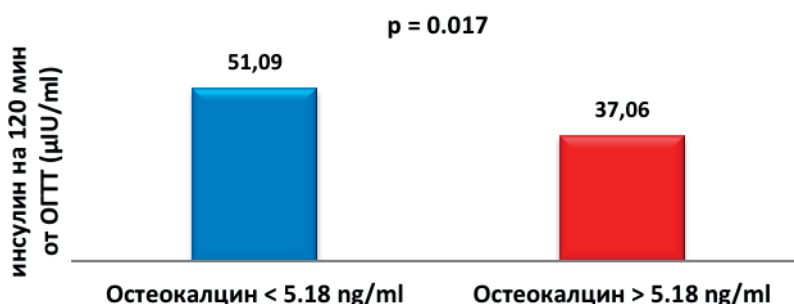
### Маркери на костната обмяна според параметрите на въглехидратната обмяна

От сравнителния анализ на маркерите на костната обмяна според КГ на гладно беше намерена сигнификантна разлика в нивото на ОС (фиг. 47), която показва, че лицата с КГ на гладно под 5.6 mmol/l имат по-високи нива на маркера за костно формиране. Не беше установена съществена разлика в нивата на маркерите на костната обмяна спрямо НОМА index под и над 2 и спрямо КГ на 120 мин от ОГТТ под и над 7.8 mmol/l.



Фигура 47. Нива на остеокалцин според кръвната глюкоза на гладно

При съпоставка на оценените параметри на въглехидратната обмяна според намерените прагови стойности на маркерите на костната обмяна се установи допълнително, че при лицата с НОМА index под 2 нивата на инсулина на 120 мин от ОГТТ са сигнификантно по-ниски при надпрагови стойности на ОС ( $p = 0.017$ ), докато при лицата с НОМА index над 2 такава разлика не беше намерена (фиг. 48).



Фигура 48. Сравнителен анализ на нивата на инсулина на 120 мин от ОГТТ при НОМА index под 2 според праговете стойности на остеокалцина

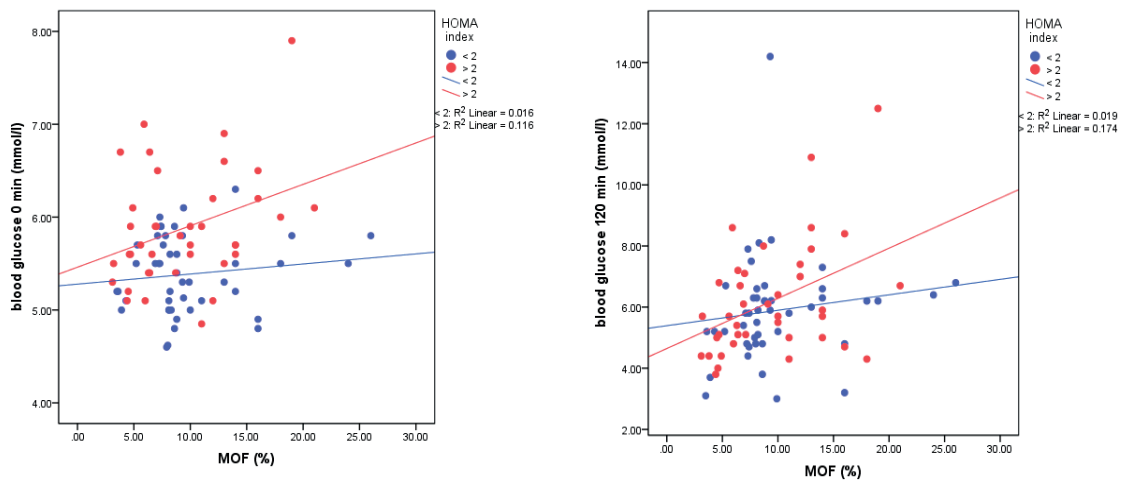
Тези резултати предполагат, че при запазена инсулинова чувствителност по-високите нива на маркера за костно формиране ОС се свързват с по-ниски стимулирани инсулинови нива.

Не бяха намерени корелационни зависимости на **ОС** и **Beta Crosslaps** с оценените параметри на въглехидратната обмяна, а установената положителна зависимост между съотношението **DPD/Cr** и **HOMA index** ( $r = 0.028$ ,  $p = 0.037$ ) губи своята значимост след съобразяване на **eGFR**. При преизчисляване на корелационните зависимости между маркерите на костната обмяна и оценените параметри на въглехидратната обмяна спрямо **ОТ**, **ИТМ** и **ТТ** също не бяха намерени допълнителни зависимости.

### **Фрактурен риск според параметрите на въглехидратната обмяна**

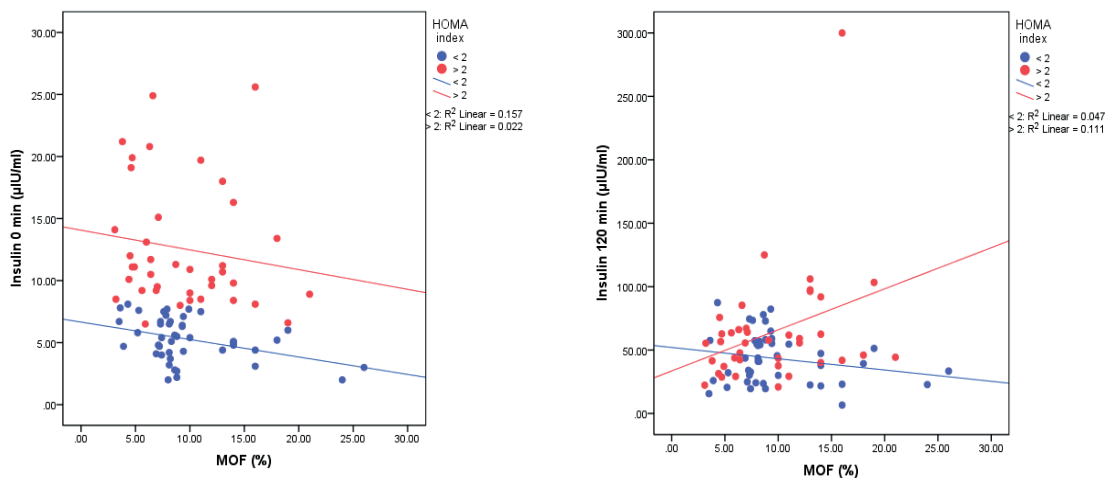
Не беше установена съществена разлика в 10-годишния риск за **МОФ** и в 10-годишния риск **HF** спрямо **КГ** на гладно под и над  $5.6 \text{ mmol/l}$ , **КГ** на 120 мин от **ОГТТ** под и над  $7.8 \text{ mmol/l}$  и **HOMA index** под и над 2. От друга страна, от корелационния анализ между фрактурните рискове и параметрите на въглехидратната обмяна се установи положителна зависимост между 10-годишния риск за **МОФ** и **КГ** на 120 мин от **ОГТТ** ( $r = 0.265$ ,  $p = 0.015$ ). Между 10-годишния риск за **HF** и **КГ** на 120 мин от **ОГТТ** зависимостта е гранична ( $r = 0.205$ ,  $p = 0.061$ ). След коригиране на анализа спрямо **ОТ** и **ИТМ** се установява допълнително положителна зависимост на **КГ** на гладно с 10-годишния риск за **МОФ** ( $r = 0.252$ ,  $p = 0.022$ ) и с 10-годишния риск за **HF** ( $r = 0.260$ ,  $p = 0.018$ ). С **КГ** на 120 мин от **ОГТТ** положителната корелация с 10-годишния риск за **МОФ** се запазва ( $r = 0.295$ ,  $p = 0.007$ ), а с 10-годишния риск за **HF** става статистически значима ( $r = 0.248$ ,  $p = 0.024$ ). Положителни зависимости между фрактурните рискове и **КГ** на гладно и 120 мин от **ОГТТ** бяха отчетени и съобразно **ТТ** (за **КГ** на гладно и **МОФ**  $r = 0.258$ ,  $p = 0.019$ ; за **КГ** на 120 мин от **ОГТТ** и **МОФ**  $r = 0.278$ ,  $p = 0.011$ ; за **КГ** на гладно и **HF**  $r = 0.266$ ,  $p = 0.015$ ; за **КГ** на 120 мин от **ОГТТ** и **HF**  $r = 0.223$ ,  $p = 0.042$ ). Допълнителни зависимости бяха установени и след коригиране на корелационните анализи на нивата на **КГ** и инсулина на 0 и 120 мин от **ОГТТ** с фрактурните рискове спрямо **HOMA index**. Позитивни корелации бяха намерени между 10-годишния риск за **МОФ** и **КГ** на гладно ( $r = 0.279$ ,  $p = 0.011$ ), **КГ** на 120 мин ( $r = 0.275$ ,  $p = 0.012$ ) и инсулина на 120 мин от **ОГТТ** ( $r = 0.219$ ,  $p = 0.047$ ). С инсулина на гладно се установи негативна зависимост ( $r = -0.275$ ,  $p = 0.012$ ). По отношение на 10-годишния риск за **HF** се намериха подобни тенденции, които обаче не достигат статистическа значимост.

Последващият поданализ показва, че сигнификантна остава позитивната корелация само при **HOMA index**  $> 2$  на 10-годишния риск за **МОФ** с **КГ** на гладно ( $r = 0.341$ ,  $p < 0.05$ ) и с **КГ** на 120 мин от **ОГТТ** ( $r = 0.417$ ,  $p < 0.05$ ). При **HOMA index**  $< 2$  значимостта на корелациите се губи (с **КГ** на гладно  $r = 0.126$ ,  $p > 0.05$ ; с **КГ** на 120 мин от **ОГТТ**  $r = 0.138$ ,  $p > 0.05$ ) (фиг. 49 а и б).



**Фигура 49 а) и б).** Корелационна зависимост на 10-годишния риск за MOF и кръвната глюкоза според HOMA index

По отношение на негативната корелация на 10-годишния риск за MOF с инсулина на гладно се установи, че тази зависимост е статистически значима само при HOMA index < 2 ( $r = -0.396$ ,  $p < 0.05$ ), докато при HOMA index > 2 връзката остава несигнификантна ( $r = -0.148$ ,  $p > 0.05$ ). От друга страна, позитивната корелация на 10-годишния риск за MOF с инсулина на 120 мин запазва своята значимост само при HOMA index > 2 ( $r = 0.417$ ,  $p < 0.05$ ), докато при HOMA index < 2 връзката е несигнификантна ( $r = -0.216$ ,  $p > 0.05$ ) (фиг. 50 а и б).



**Фигура 50 а) и б).** Корелационна зависимост на 10-годишния риск за MOF и нивата на инсулина според HOMA index

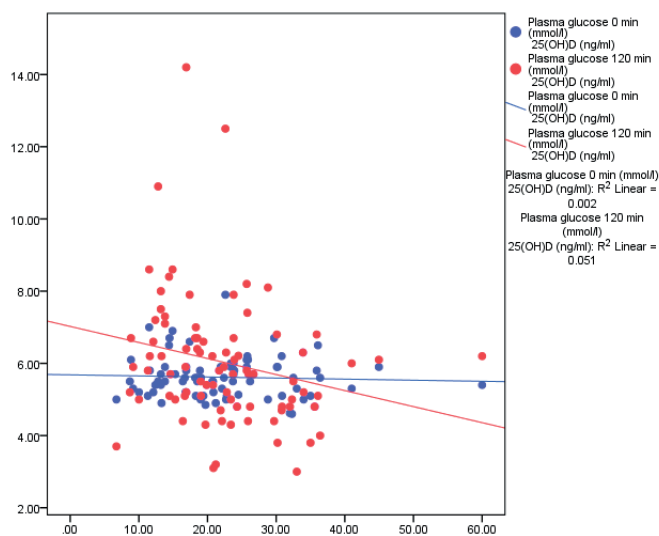
Въз основа на проведените корелационни анализи и получените резултати бяха определени праговите стойности на инсулина за оценка и прогнозиране на риска. За рисковите стойности на инсулина на гладно по отношение на 10-годишния риск за MOF се приемат тези под  $6.15 \mu\text{IU/ml}$  ( $\text{AUC} = 0.772$  ( $0.446-1.000$ );  $p = 0.011$ ) с чувствителност и специфичност 66.7%. Като рисковите стойности на инсулина на 120 мин от ОГТТ за 10-годишния риск за MOF се приемат тези над  $39.7 \mu\text{IU/ml}$  ( $\text{AUC} = 0.720$  ( $0.540-0.900$ );  $p = 0.019$ ) с чувствителност и специфичност 66.7%.

За да определим независимата връзка на компонентите на въглехидратната обмяна и

фрактурните рискове, проведохме мултирегресионен стъпков анализ. Получените резултати показват, че КГ на 120 мин от ОГТТ остава позитивно свързана с 10-годишния риск за МОФ ( $\beta = 0.265$ ,  $p = 0.015$ ). Тази зависимост се запазва след добавяне към анализа на ОТ и ИТМ. От мултирегресионния стъпков анализ на 10-годишния риск за МОФ с компонентите на въглехидратната обмяна и ТТ отново КГ на 120 мин от ОГТТ показва позитивна връзка с 10-годишния риск за МОФ ( $\beta = 0.268$ ,  $p = 0.011$ ), независимо от негативната асоциация с ТТ ( $\beta = -0.278$ ,  $p = 0.008$ ). Освен това комплексният мултирегресионен стъпков анализ отличи и КГ на гладно като позитивно свързана с 10-годишния риск за НФ ( $\beta = 0.210$ ,  $p = 0.04$ ), независимо от останалите компоненти на въглехидратната обмяна и антропометричните показатели.

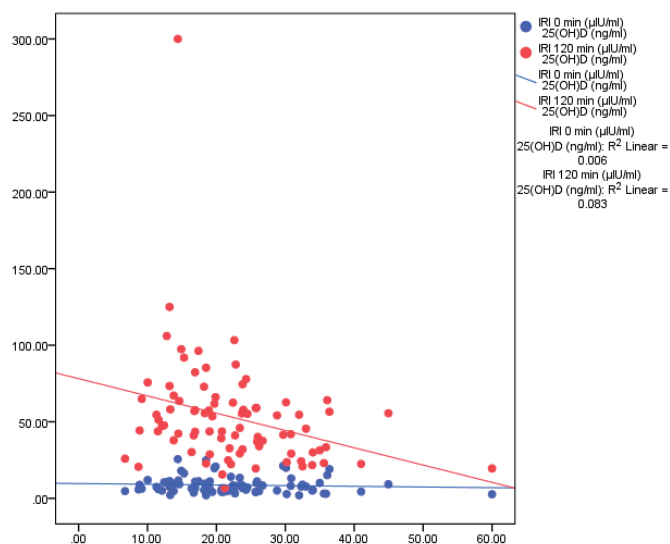
### Витамин D и въглехидратна обмяна

Не беше установена съществена разлика в нивата на 25(OH)D спрямо КГ на гладно под и над 5.6 mmol/l спрямо КГ на 120 мин от ОГТТ под и над 7.8 mmol/l и спрямо НОМА index под и над 2. При проведен допълнителен корелационен анализ между компонентите на въглехидратната обмяна с нивото на витамин D се установи, че няма връзка между 25(OH)D и КГ на гладно, но се намери отрицателна зависимост между 25(OH)D и КГ на 120 мин от ОГТТ ( $r = -0.225$ ;  $p = 0.039$ ) (фиг. 51). Подобна тенденция се установи и по отношение на зависимостта между нивата на инсулина и 25(OH)D. Не се установява връзка между нивата на 25(OH)D и инсулина на гладно, но се установява отрицателна зависимост между нивата на 25(OH)D и инсулина на 120 мин от ОГТТ ( $r = -0.288$ ;  $p = 0.008$ ) (фиг. 52). Не беше установена връзка между нивата на 25(OH)D и НОМА index.



Фигура 51. Корелационна зависимост на кръвната глюкоза и 25(OH)D





**Фигура 52.** Корелационна зависимост на инсулина и 25(OH)D

След коригиране на корелационния анализ спрямо ОТ и ИТМ отчетохме запазване на негативната зависимост само между нивата на 25(OH)D и инсулина на 120 мин от ОГТТ ( $r = -0.255$ ;  $p = 0.021$ ). За да определим независимата връзка между компонентите на въглехидратната обмяна и нивата на 25(OH)D, проведохме впоследствие мултирегресионен стъпков анализ. Резултатите показват, че нивото на 25(OH)D остава негативно свързано с инсулина на 120 мин от ОГТТ ( $\beta = -0.288$ ,  $p = 0.008$ ). Тази връзка се запазва непроменена след включване в анализа на ОТ, ИТМ и ТТ.

### **Калциево-фосфорна обмяна и въглехидратна обмяна**

Между нивата на калция и фосфора в кръвта и урината не беше установена разлика съобразно КГ на гладно под и над  $5.6 \text{ mmol/l}$ . От друга страна се намери сигнификантно по-ниско ниво на серумния P при КГ на 120 мин от ОГТТ  $> 7.8 \text{ mmol/l}$  ( $1.07 \pm 0.17 \text{ mmol/l}$  към  $1.19 \pm 0.13 \text{ mmol/l}$ ,  $p = 0.008$ ). Съобразно НОМА index под и над 2 бяха намерени сигнификантно по-ниски нива на серумния P ( $1.14 \pm 0.16 \text{ mmol/l}$  към  $1.21 \pm 0.12 \text{ mmol/l}$ ,  $p = 0.023$ ), сигнификантно по-високи нива на фосфатурията ( $25.41 \pm 20.36 \text{ mmol/24ч}$  към  $15.87 \pm 6.07 \text{ mmol/24ч}$ ,  $p = 0.004$ ) и калциурията ( $4.18 \pm 3.54 \text{ mmol/24ч}$  към  $2.68 \pm 1.49 \text{ mmol/l}$ ,  $p = 0.012$ ) при НОМА index  $> 2$ . От корелационните анализи на компонентите на въглехидратната обмяна с параметрите на калциево-фосфорната обмяна се установиха негативни зависимости на серумния P с КГ на 0 мин ( $r = -0.291$ ,  $p = 0.007$ ) и с инсулина на 120 мин от ОГТТ ( $r = -0.254$ ,  $p = 0.02$ ), позитивни връзки на калциурията с инсулина на гладно ( $r = 0.302$ ,  $p = 0.005$ ) и НОМА index ( $r = 0.300$ ,  $p = 0.006$ ), както и позитивни зависимости на фосфатурията с инсулина на гладно ( $r = 0.298$ ,  $p = 0.006$ ) и НОМА index ( $r = 0.308$ ,  $p = 0.004$ ). От последващия мултирегресионен стъпков анализ се потвърди, че КГ на гладно остава негативно свързана със серумния P ( $\beta = -0.291$ ,  $p = 0.007$ ), а инсулинът на гладно остава позитивно свързан с калциурията ( $\beta = 0.228$ ,  $p = 0.019$ ) независимо от останалите компоненти на въглехидратната обмяна, нивото на 25(OH)D, ПТХ, антропометричните показатели, възрастта, давността на МП и eGFR. По отношение на фосфатурията се установи, че връзките се опосредстват от антропометричните показатели.

## Обсъждане

След проведените в настоящото проучване изчисления бяха намерени няколко взаимовръзки между въглехидратната обмяна и КМП в бедрения регион, но част от тях са модулирани от допълнителни фактори. От извършените корелационни и регресионни анализи установяваме, че КГ на 120 мин от ОГТТ се свързва негативно с КМП на ниво бедрена шийка, независимо че анализиратите жени са без ЗД, а сравнително малък процент от тях са с нарушен глюкозен толеранс. Тази връзка остава независима от ОТ и ИТМ. От друга страна, беше установено, че по-високите базални инсулинови нива (инсулин на гладно) и НОМА index се асоциират с по-добри параметри на КМП на ниво проксимален фемур. Тези зависимости се определят обаче от ОТ и телесния размер. В съответствие с нашите резултати Napoli и съавт. (2019) установяват, че КМП се увеличава с увеличаване на НОМА index. Тази положителна асоциация между ИР и КМП в цитираното проучване също губи своята значимост след съобразяване на ИТМ, което предполага, че връзката се повлиява от телесния размер. В друго проучване, проведено от Yang и съавт. (2018) при жени в постменопаузална възраст без ЗД, аналогично се установява, че ИР се свързва с по-висока кортикална обемна КМП, но и с по-нисък костен обем, особено на ниво кортикален компартмент. В допълнение авторите откриват, че по-високата ИР се асоциира с по-нисък индекс за костна здравина, независимо от телесния размер. И Campillo-Sánchez и съавт. (2020) потвърждават в своето проучване негативната връзка на ИР с качеството на костта при жени в постменопаузална възраст без ЗД, като намират независима от ТТ обратна зависимост на TBS с HbA1c, нивото на инсулина и НОМА index. Авторите уточняват също, че намерената пряка зависимост между ИР и обемната КМП се определя от по-голямото ТТ.

Въпреки че в настоящото проучване липсва оценка на костната микроархитектоника, ние все пак намираме негативни връзки между костния интегритет и по-високите нива на инсулина на 120 мин от ОГТТ, които приемаме за израз на компенсаторна хиперинсулинемия при разгръщане на ИР. Следва да отбележим, че не намерихме проучвания в литературата, които да съпоставят костното здраве с нивата на инсулина в хода на ОГТТ. Проведените от нас поданализи показват, че при разгръщане на ИР позитивната връзка на инсулина на гладно с КМП в бедрения регион се загубва. Нещо повече, при НОМА index > 2 се установява негативна връзка между инсулина на 120 мин от ОГТТ с КМП на ниво бедрена шийка. Тези резултати предполагат, че остеоанаболното действие на инсулина зависи от съхранената системна инсулинова чувствителност. От друга страна, загубата на позитивна корелация на инсулина на гладно и КМП в бедрения регион, както и негативната корелация на инсулина на 120 мин от ОГТТ с КМП на ниво бедрена шийка при НОМА index > 2 повдигат въпроса за загуба на инсулинова чувствителност на ниво кост при разгръщане на системна ИР (288, 375). Все пак допускаме, че връзката на инсулина с костното здраве може да бъде повлияна и индиректно от свързаните с ИР оксидативни, проинфламаторни и липидни промени.

Остава отворен въпросът в литературата дали рискът от фрактури е повишен или понижен при ИР, когато липсва изявен ЗД. Някои изследователи откриват, че при лица с предиабет, след съобразяване на ИТМ и/или КМП, се наблюдава по-нисък риск от фрактури (94, 154). Други изследователи не установяват статистически значима разлика във фрактурния риск сред тези индивиди, въпреки че отделни поданализи предполагат повишен риск (226, 257). От друга страна, Chen и съавт. (2020) намират, че лица с предиабет имат по-малко разпространение на остеопения/остеопороза, но по-голямо разпространение на фрактури в сравнение с лица с нормална глюкозна регулация. Skoradal и съавт. (2018) обаче отбелязват, че при лица с предиабет

на възраст 55–70 г., които водят заседнал начин на живот, тренировки по футбол могат да осигурят мощен остеогенен стимул и да подобряват костното здраве. Това изследване подчертава полезните ефекти от промяната в начина на живот върху здравето на скелета при пациенти, страдащи от предиабет. Нашите резултати от анализите между параметрите на въглехидратната обмяна и фрактурните рискове съответстват на установените взаимовръзки с КМП в наблюдаваната извадка, независимо че не бяха намерени зависимости с маркерите на костната обмяна. Проведените корелационни и коригиращи анализи показват, че по-високите стойности на КГ на гладно и на 120 мин от ОГТТ при липса на ЗД се асоциират с по-висок риск от фрактури. Тези връзки обаче могат да бъдат модифицирани както от ОТ и телесния размер, така и от нивото на инсулиновата чувствителност. Въпреки това КГ на гладно остава независимо позитивно свързана с 10-годишния риск за HF, а КГ на 120 мин от ОГТТ остават независимо позитивно свързани с 10-годишния риск за MOF. От друга страна, връзката на инсулина на гладно и на 120 мин от ОГТТ с фрактурните рискове е разнопосочна и зависи от нивото на инсулиновата резистентност. При съхранена инсулинова чувствителност (НОМА index < 2) по-високите базални инсулинови нива се асоциират с по-нисък 10-годишен риск за MOF. От друга страна, при разгръщане на инсулинова резистентност базалните инсулинови нива не се свързват с понижен фрактурен риск. Освен това в условия на разгръщаща се ИР (НОМА index > 2) по-високите стимулирани инсулинови нива (инсулин на 120 мин от ОГТТ) положително корелират с 10-годишния риск за MOF.

Обсъжда се обаче, че и костта може да бъде определящ фактор за ИР и глюкозната хомеостаза. Pittas и съавт. (2009) например отбелязват, че по-високите нива на ОС са свързани с по-малко повишаване на глюкозата на гладно по време на 3-годишен период на проследяване. В съответствие с тези резултати ние намерихме, че нивата на маркера за костно формиране са по-високи при КГ на гладно под 5.6 mmol/l. Коментира се допълнително, че нивата на ОС са свързани и с инсулинова чувствителност (209, 285). Смята се, че маркерът за костно формиране подпомага секрецията на инсулин чрез директен ефект върху  $\beta$ -клетките на панкреаса, като по този начин може да подобри инсулиновата чувствителност и да смекчи значително вредните ефекти от затлъстяването (113). В съответствие с това Pittas и съавт. (2009) установяват, че ОС е негативно свързан с нивата на инсулина на гладно и с маркерите за ИР. Подобряването на инсулиновата хомеостаза обаче не се определя само от способността на ОС да модулира инсулиновата секреция. Допълнителна предпоставка за постигането на този ефект е контра-регулаторната способност на костта да остане чувствителна към инсулиновото действие при нарастващи нива на хормона (354). В съответствие с тези данни установените от нас по-ниски нива на инсулина на 120 мин от ОГТТ при надпрагови стойности на ОС при НОМА index < 2 предполагат, че маркерът за костно формиране би могъл да модулира инсулиновата секреция при запазена чувствителност към хормона. От друга страна, липсата на подобна асоциация при НОМА index > 2 повдига въпроса за загубата на инсулинова чувствителност на ниво кост.

През последните десетилетия интересът към плеотропните ефекти на витамин D нараства. Във връзка с това се коментира широко и влиянието на витамина върху въглехидратната обмяна. Предполага се, че дефицитът на витамин D играе важна роля за развитието на ИР и Т2ЗД, тъй като се засяга инсулиновата чувствителност и/или  $\beta$ -клетъчната функция (78). Ние също допускаме, че дефицитът на витамин D оказва неблагоприятно влияние върху въглехидратната обмяна, тъй като установяваме негативни зависимости на КГ на 120 мин от ОГТТ и на инсулина на 120 мин от ОГТТ с нивата на 25(OH)D. Освен това значимостта на връзката между инсулина на 120 мин от ОГТТ и нивата на 25(OH)D се запазва независимо от ОТ и

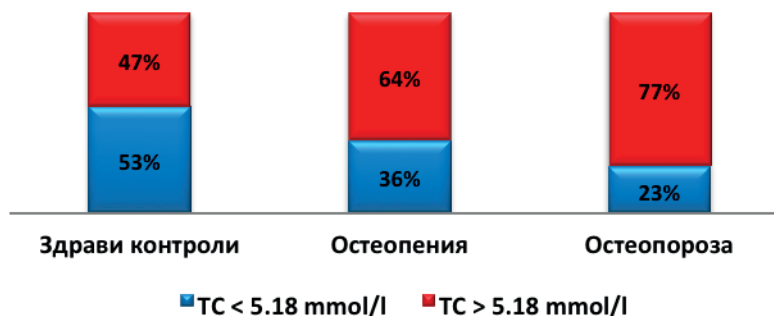
телесния размер. Във връзка с това допускаме, че дефицитът на витамин D чрез ефектите си върху въглехидратната обмяна би могъл да повлияе костния интегритет индиректно. От друга страна, намерените допълнително зависимости на КГ и инсулиновите нива с калциево-фосфорната обмяна вероятно подсилват взаимовръзките между въглехидратната обмяна и костния интегритет.

## 5. Оценка и анализ на връзката на липидната обмяна с костното здраве

От сравнителния анализ на липидните параметри между анализираниите според КМП групи се установиха по-високи средни нива на общия холестерол (ТС), LDL-холестерола (LDL-C), HDL-холестерола (HDL-C) и по-ниски средни нива на триглицеридите (TG) при лицата с остеопения и остеопороза спрямо здравите контроли. Въпреки това разликите в нивата на липидните показатели между анализираниите според КМП групи не са статистически значими (табла 2), включително и след премахване от анализа на жените, приемащи статин, които са 15.5% от общата извадка (здравни контроли 4.8%, остеопения 8.3%, остеопороза 2.4%).

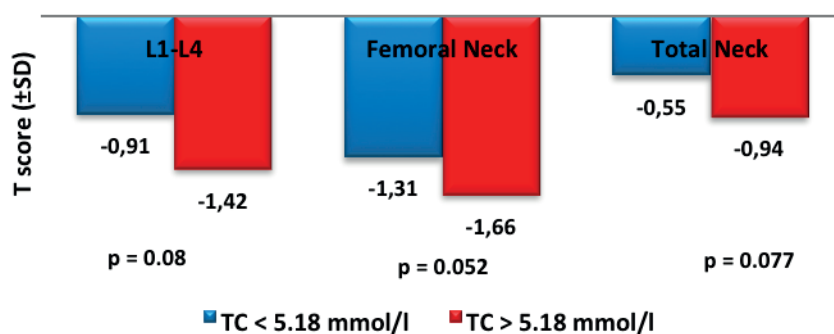
### Кост и общ холестерол (ТС)

Беше установено, че при жените с остеопороза делът на лицата с нива на ТС над горната референтна граница на нормата е по-голям спрямо здравите контроли и случаите с остеопения (фиг. 53). Не се намери сигнификантна разлика във възрастта и давността на МП спрямо нива на ТС под и над 5.18 mmol/l, но се установи, че жените с ТС < 5.18 mmol/l в общата група имат сигнификантно по-голяма ОТ ( $94.62 \pm 12.57$  см към  $89.11 \pm 10.35$  см,  $p = 0.034$ ) и по-високо ТТ ( $72.59 \pm 11.59$  кг към  $67.31 \pm 10.87$  кг,  $p = 0.042$ ).



Фигура 53. Разпределение на общия холестерол в анализираниите според КМП групи

Сравнителният анализ между параметрите на *костната плътност* спрямо нивата на ТС под и над 5.18 mmol/l в общата група показва допълнително тенденция за по-ниски стойности на T score и BMD в разглежданите скелетни региони при ТС > 5.18 mmol/l, но само на ниво Femoral Neck разликата достига гранична значимост (фиг. 54). Същата тенденция, но без статистическа значимост се наблюдава и след изключване от анализа на лицата, които приемат статин.



Фигура 54. Средни стойности на T score според общия холестерол

Въпреки това не беше намерена корелационна връзка между липидния показател и индексите за костна плътност (T score и BMD) в общата група. Не се намериха зависимости и в отделните групи според КМП. Липсва корелационна връзка и след коригиране на анализа според възраст, давност на МП, ОТ, ИТМ и ТТ в общата група. Не се установи корелационна зависимост и след изключване от анализа на лицата, приемащи статин, както и при анализ, включващ само жени с TC > 5.18 mmol/l.

При съпоставка на нивата на *маркерите на костната обмяна* според нива на TC под и над 5.18 mmol/l в групата на остеопорозата се намериха сигнификантно по-ниски нива на Beta Crosslaps ( $0.44 \pm 0.13$  ng/ml към  $0.59 \pm 0.22$  ng/ml;  $p = 0.029$ ) и на съотношението DPD/Cr ( $5.80 \pm 1.58$  nmol/mmol към  $7.88 \pm 4.02$  nmol/mmol;  $p = 0.048$ ) при нива на TC > 5.18 mmol/l. По отношение на ОС се наблюдава подобна тенденция, която не достига статистическа значимост ( $6.27 \pm 2.48$  ng/ml към  $7.12 \pm 4.35$  ng/ml;  $p > 0.05$ ). От корелационния анализ между нивата на TC и костните маркери в общата извадка не беше намерена връзка, но при коригиране на анализа с премахване на лицата, които приемат статин, се установи слаба отрицателна зависимост между TC и съотношението DPD/Cr ( $r = -0.242$ ;  $p = 0.042$ ), която остава независима ( $\beta = -0.249$ ,  $p = 0.021$ ) от антропометричните параметри и eGFR. Последващите мултирегресионни стъпкови анализи не показаха независима връзка на липидния показател с костните маркери в общата извадка сред жените, които не приемат статин, и сред случаите с TC > 5.18 mmol/l при съобразяване на календарната възраст, давността на МП, антропометричните показатели.

От сравнителния анализ на *фрактурните рискове* спрямо ниво на TC под и над 5.18 mmol/l в общата група се установи тенденция за по-висок 10-годишен риск за MOF ( $10.22 \pm 5.17$  към  $8.52 \pm 3.69\%$ ;  $p = 0.120$ ) и 10-годишния риск за HF ( $1.98 \pm 2.22$  към  $1.16 \pm 1.18\%$ ;  $p = 0.068$ ) при TC > 5.18 mmol/l. Същата тенденция се запазва и след изключване от анализа на лицата, приемащи статин. Въпреки това не бяха намерени корелационни зависимости между нивата на TC и фрактурните рискове, включително и след изключване от анализа на лицата, приемащи статин. Не се установиха зависимости и в анализирания според КМП групи. Проведените впоследствие мултирегресионни стъпкови анализи не определят наличието на връзка между TC и фрактурните рискове при съобразяване на календарната възраст, давността на МП и антропометричните показатели в общата извадка. Не се установява зависимост и след изключване от анализа на лицата, приемащи статин. От друга страна, при включване в анализите само на лицата с нива на TC над 5.18 mmol/l се установява негативна връзка с 10-годишния риск за HF ( $\beta = -0.261$ ,  $p = 0.028$ ), която все пак се определя от КМП.

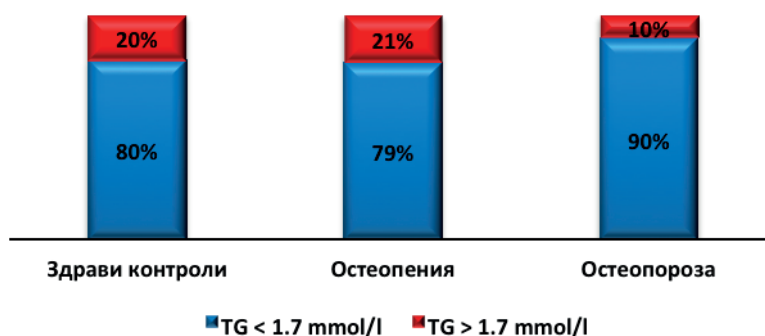
## Калциево-фосфорна обмяна и общ холестерол

При съпоставка на компонентите на калциево-фосфорната обмяна спрямо нивата на ТС под и над 5.18 mmol/l се установи, че при нива на ТС > 5.18 mmol/l има сигнификантно по-високо ниво на общия серумен Са ( $2.44 \pm 0.94$  mmol/l към  $2.40 \pm 0.94$  mmol/l;  $p = 0.038$ ), но по-ниски калциурия ( $2.87 \pm 2.30$  mmol/24ч към  $4.34 \pm 3.24$  mmol/24ч;  $p = 0.018$ ) и фосфатурия ( $17.84 \pm 10.27$  mmol/24ч към  $24.96 \pm 21.22$  mmol/24ч;  $p = 0.041$ ). От корелационния анализ се установи единствено положителна връзка между ТС и нивата на общия серумен Са ( $r = 0.296$ ,  $p = 0.006$ ). С нивата на 25(OH)D и ПТХ не бяха намерени сигнификантни разлики и зависимости.

## Кост и триглицериди (TG)

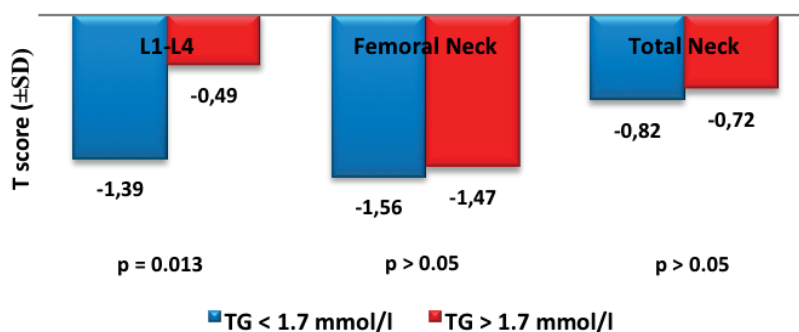
При съпоставка на нивата на триглицеридите (TG) под и над 1.7 mmol/l не се установи съществена разлика в разпределението на случаите съобразно анализиранияте според КМП групи (фиг. 55), но все пак при жените с остеопороза се отчитат по-малко случаи с нива на липидния показател над 1.7 mmol/l.

Не се намери сигнификантна разлика във възрастта, давността на МП и антропометричните показатели спрямо нива на TG под и над 1.7 mmol/l, въпреки това се набеляза тенденция за по-малка ОТ ( $89.96 \pm 11.49$  см към  $96.29 \pm 9.63$  см,  $p = 0.057$ ), по-нисък ИТМ ( $26.63 \pm 4.05$  кг/м<sup>2</sup> към  $28.82 \pm 3.86$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0.066$ ) и по-ниско ТТ ( $68.17 \pm 11.11$  кг към  $73.93 \pm 11.64$  кг,  $p = 0.088$ ) при нива на липидния параметър < 1.7 mmol/l.



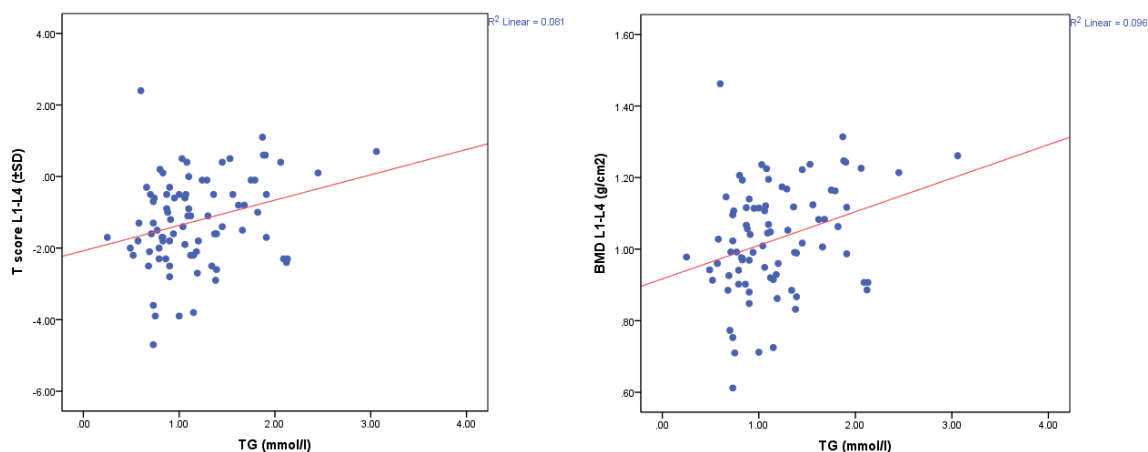
Фигура 55. Разпределение на триглицеридите в анализиранияте според КМП групи

Сравнителният анализ между параметрите на *костната плътност* спрямо нивата на TG под и над 1.7 mmol/l в общата група и сред случаите, които не приемат статин, показва сигнификантно по-висока КМП на ниво лумбални прешлени при нива на TG > 1.7 mmol/l (фиг. 56), като тази разлика е най-отчетлива в групата на остеопенията (T score L1-L4  $-1.14 \pm 0.62$  към  $-0.14 \pm 0.91$ ,  $p = 0.001$ ).



Фигура 56. Средни стойности на T score според триглицеридите в общата група

От друга страна, и от корелационния анализ между нивата на TG с индексите за костна плътност в общата извадка се установи положителна зависимост с КМП на ниво лумбални прешлени (за T score L1-L4  $r = 0.284$ ,  $p = 0.009$ ; за BMD L1-L4  $r = 0.310$ ,  $p = 0.004$ ) (фиг. 57 а, б). При изключване от анализа на пациентите, които приемат статин, корелационната зависимост се запазва (за T score L1-L4  $r = 0.234$ ,  $p = 0.05$ ; за BMD L1-L4  $r = 0.261$ ,  $p = 0.028$ ), въпреки установената тенденция за по-ниски нива на TG при лицата, които не приемат статин ( $1.14 \pm 0.44$  mmol/l към  $1.37 \pm 0.73$  mmol/l,  $p = 0.129$ ).



**Фигура 57 а) и б).** Корелационна зависимост на КМП на ниво лумбални прешлени и триглицеридите в общата група

При съпоставка на корелационната зависимост на КМП с нивата на TG между анализираниите според КМП групи се установи, че положителната връзка с костните индекси на ниво лумбални прешлени остава сигнификантна само в групата на остеопенията (T score L1-L4  $r = 0.551$ ,  $p < 0.001$ ; BMD L1-L4  $r = 0.571$ ,  $p < 0.001$ ). Загубата на позитивна зависимост в групата на остеопорозата се наблюдава на фона на установени най-ниски средни нива на TG, но освен това пациентите от тази група са по-възрастни, с по-голяма давност на МП и с пониско ТТ. В групата на здравите контроли също се установи загуба на позитивната корелация между нивата на TG и КМП на ниво лумбални прешлени, въпреки установените най-високи средни нива на TG. Вероятно календарната възраст, давността на МП и ТТ модулират взаимовръзката на TG и параметрите на КМП на ниво лумбални прешлени при здравите контроли. За да определим независимата връзка между нивата на TG и КМП на ниво лумбални прешлени, проведохме мултирегресионен стъпков анализ. След включване в анализа на възрастта, давността на МП, антропометричните показатели и останалите липидни показатели се установи, че TG остават позитивно свързани с КМП на ниво лумбални прешлени ( $\beta = 0.204$ ;  $p = 0.039$ ), независимо от позитивната връзка с ТТ ( $\beta = 0.340$ ;  $p = 0.001$ ) и негативната връзка с давността на МП ( $\beta = -0.260$ ;  $p = 0.008$ ). От друга страна, след изключване от анализа на лицата, които приемат статин, зависимостта се загубва.

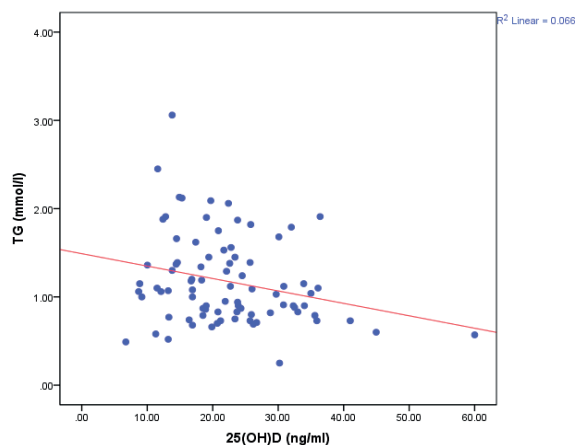
От сравнителния анализ на *маркерите на костната обмяна* спрямо нива на TG под и над 1.7 mmol/l не се намериха сигнификантни разлики. Освен това не беше установена и корелационна зависимост между нивата на TG и костните маркери в общата извадка, дори и след съобразяване на терапията със статин. В групата на остеопенията обаче се намери позитивна корелация между нивата на TG и съотношението DPD/Cr ( $r = 0.414$ ,  $p = 0.009$ ), която остава значима след съобразяване на eGFR ( $r = 0.347$ ,  $p = 0.021$ ), но не и след съобразяване на антро-

пометричните параметри ( $r = 0.263$ ,  $p = 0.121$ ). Последващите мултирегресионни стъпкови анализи не показаха независима връзка на липидния показател с костните маркери в общата извадка, както и сред жените, които не приемат статин при съобразяване на възраст, давност на МП и антропометрични показатели.

От сравнителния анализ на *фрактурните рискове* спрямо нивата на TG под и над 1.7 mmol/l в общата извадка не беше намерена сигнификантна разлика (за MOF  $9.60 \pm 4.83\%$  към  $9.82 \pm 4.54\%$ ,  $p > 0.05$ ; за HF  $1.66 \pm 2.03\%$  към  $1.85 \pm 1.62\%$ ,  $p > 0.05$ ), но се набелязва тенденция за по-високи фрактурни рискове при нива на TG над 1.7 mmol/l. След изключване на лицата, приемащи статин обаче, посоката на тенденцията се обръща (за MOF  $9.74 \pm 5.02\%$  към  $8.96 \pm 3.97\%$ ,  $p > 0.05$ ; за HF  $1.75 \pm 2.12\%$  към  $1.65 \pm 1.59\%$ ,  $p > 0.05$ ). Не бяха намерени корелационни зависимости между нивата на TG и фрактурните рискове, включително и след коригиране на анализа спрямо приема на статин. Не се установиха зависимости и в анализирания според КМП групи. Последващите мултирегресионни стъпкови анализи също не определиха наличието на връзка между TG и фрактурните рискове, включително и след съобразяване на приема на статин.

### Калциево-фосфорна обмяна и триглицериди

При съпоставка на компонентите на калциево-фосфорната обмяна нивото на 25(OH)D и ПТХ спрямо нивата на TG под и над 1.7 mmol/l не се установиха сигнификантни разлики. От корелационните анализи се установи обаче отрицателна връзка между нивата на 25(OH)D и TG ( $r = -0.256$ ;  $p = 0.019$ ) (фиг. 58), която е независима от възрастта, давността на МП, антропометричните параметри и останалите липидни показатели. Не се установява разлика в корелацията при коригиране на анализа с премахване на пациентите, които приемат статин.

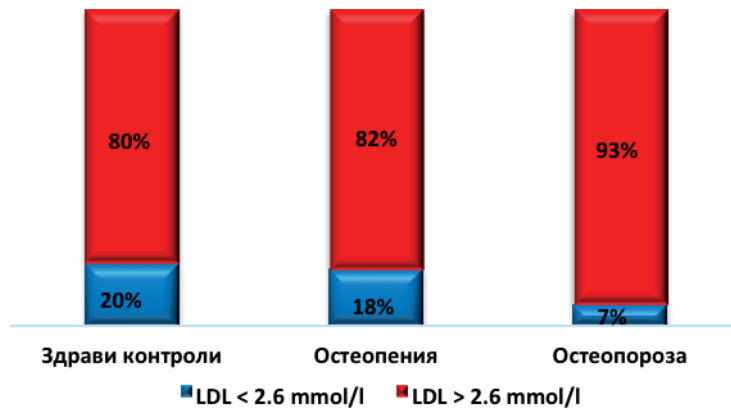


Фигура 58. Корелационна зависимост на триглицеридите и 25(OH)D

### Кост и LDL – холестерол (LDL-C)

При съпоставка на нивата на LDL-C под и над 2.6 mmol/l се установи, че при жените с остеопороза делът на лицата с нива на липидния показател над 2.6 mmol/l е по-голям спрямо здравите контроли и случаите с остеопения (фиг. 59).

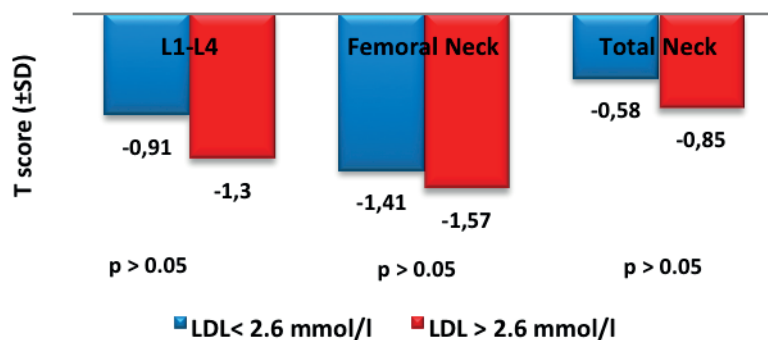




**Фигура 59.** Разпределение на LDL-C в анализираниите според КМП групи

Не се намери сигнификантна разлика във възрастта, давността на МП спрямо нива на LDL-C под и над 2.6 mmol/l, но се установи, че жените с LDL-C < 2.6 mmol/l в общата група имат сигнификантно по-голяма ОТ ( $99 \pm 10.58$  см към  $89.68 \pm 11.04$  см,  $p = 0.008$ ), по-висок ИТМ ( $29.13 \pm 3.67$  кг/м<sup>2</sup> към  $26.64 \pm 4.06$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0.049$ ) и по-високо ТТ ( $76 \pm 10.77$  кг към  $67.99 \pm 11.09$  кг,  $p = 0.022$ ).

При съпоставка на КМП според нивата на LDL-C под и над 2.6 mmol/l в общата извадка се установи тенденция за по-ниска *костна плътност* при нива на LDL-C над 2.6 mmol/l, която обаче не достига статистическа значимост (фиг. 60). Аналогични са резултатите и след съобразяване на приема на статин.



**Фигура 60.** Средни стойности на T score според нивата на LDL-C

От корелационните анализи на LDL-C в общата извадка с индексите за *костна плътност* не бяха установени зависимости в разглежданите скелетни региони. Липсват корелационни зависимости и след изключване от анализа на жените, които приемат статин, както и при анализ само на лицата с LDL-C > 2.6 mmol/l. В анализираниите според КМП групи също не бяха намерени сигнификантни връзки.

От сравнителния анализ на нивата на *маркерите на костната обмяна* според нивата на LDL-C под и над 2.6 mmol/l в общата извадка не бяха намерени сигнификантни разлики, но се набелязва тенденция за по-високи нива на OC ( $5.97 \pm 2.46$  ng/ml към  $4.99 \pm 2.58$  ng/ml,  $p > 0.05$ ) и Beta Crosslaps ( $0.48 \pm 0.17$  ng/ml към  $0.41 \pm 0.11$  ng/ml,  $p > 0.05$ ) при нива на LDL-C над 2.6 mmol/l. Същата тенденция се наблюдава след съобразяване на приема на статин, както и в отделните групи според КМП. Въпреки това не се установи корелационна зависимост между LDL-C и костните маркери в общата извадка, при случаите с LDL-C над 2.6 mmol/l, както и

при лицата, които не провеждат терапия със статин. Не бяха намерени корелационни зависимости и в анализиранияте според КМП групи. При последващите мултирегресионни стъпкови анализи се установява негативна връзка между LDL-C над 2.6 mmol/l и съотношението DPD/Cr ( $\beta = -0.222$ ,  $p = 0.037$ ), независимо от възрастта, давността на МП, антропометричните показатели и eGFR. В общата извадка и сред лицата, които не провеждат терапия със статин, обаче такава зависимост липсва.

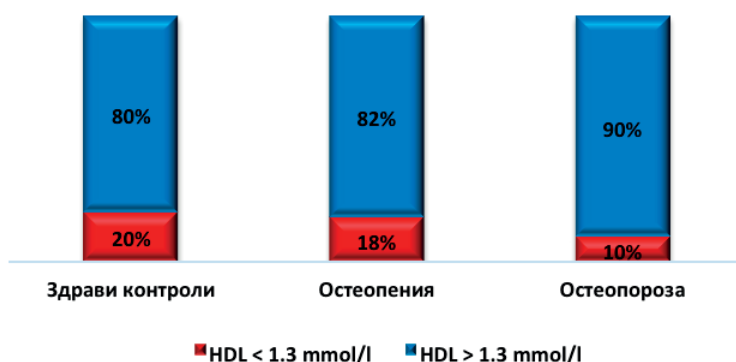
От сравнителния анализ на *фрактурните рискове* според нива на LDL-C под и над 2.6 mmol/l не бяха намерени сигнификантни разлики в общата извадка, но се набелязват тенденции за по-високи рискове при LDL-C над 2.6 mmol/l (за MOF  $9.70 \pm 4.99\%$  към  $9.28 \pm 3.36\%$ ,  $p > 0.05$ ; за HF  $1.78 \pm 2.07\%$  към  $1.22 \pm 1.08\%$ ,  $p > 0.05$ ) за сметка на лицата с остеопороза. Аналогични са резултатите след изключване от анализа на жените, приемащи статин. Не бяха установени и корелационни зависимости между нивата на LDL-C и фрактурните рискове в общата извадка, в групата с ниво на LDL-C над 2.6 mmol/l и сред лицата, които не приемат статин. Не бяха намерени корелационни зависимости и в анализиранияте според КМП групи. Последващите мултирегресионни стъпкови анализи също не определиха наличието на връзка между LDL-C и фрактурните рискове при съобразяване на календарната възраст, давността на МП, антропометричните показатели и приема на статин, както и при включване в анализите само на лицата с нива на LDL-C над 2.6 mmol/l.

### Калциево-фосфорна обмяна и LDL – холестерол

При съпоставка на компонентите на калциево-фосфорната обмяна, нивото на 25(OH)D и ПТХ спрямо нивата на LDL-C под и над 2.6 mmol/l не се установиха сигнификантни разлики. От корелационния анализ се установи единствено положителна връзка между LDL-C и нивата на общия серумен Ca ( $r = 0.292$ ,  $p = 0.007$ ). С нивата на 25(OH)D и ПТХ не бяха намерени сигнификантни зависимости.

### Кост и HDL – холестерол (HDL-C)

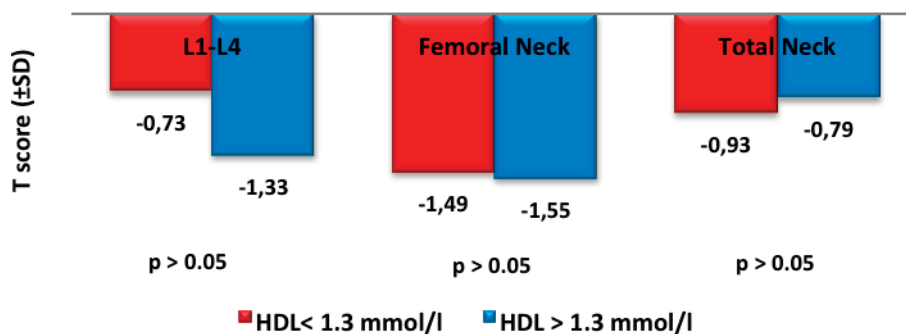
От сравнителния анализ на нивата на HDL-C между групите според КМП не се намериха сигнификантни разлики, но се установи, че лицата с остеопения и остеопороза имат по-високи средни нива на липидния показател спрямо здравите контроли (табл.2). При съпоставка на нивата на HDL-C под и над 1.3 mmol/l се установи, че при жените с остеопороза делът на лицата с нива на липидния показател над 1.3 mmol/l е по-голям спрямо здравите контроли и случаите с остеопения, но следва да отбележим, че лицата с ниво на HDL-C над 1.3 mmol/l са 86% от в общата извадка (фиг. 61).



Фигура 61. Разпределение на HDL-C в анализиранияте според КМП групи

Не се намери сигнификантна разлика във възрастта, давността на МП и антропометричните показатели спрямо нивата на HDL-C под и над 1.3 mmol/l, въпреки това се набеляза тенденция за по-нисък ИТМ ( $26.68 \pm 3.96$  кг/м<sup>2</sup> към  $28.87 \pm 4.47$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0.085$ ) при нива на липидния параметър  $> 1.3$  mmol/l.

При съпоставка на КМП според нивата на HDL-C под и над 1.3 mmol/l в общата извадка се установи тенденция за по-ниска *костна плътност* на ниво лумбални прешлени при нива на HDL-C над 1.3 mmol/l, която обаче не достига статистическа значимост (фиг. 62). Аналогични са резултатите и след изключване от анализа на жените, приемащи статин.



Фигура 62. Средни стойности на T score според нивата на HDL-C

Независимо от това беше установена негативна корелация между нивата на HDL-C и КМП на ниво лумбални прешлени в общата извадка (с T score L1-L4  $r = -0.215$ ;  $p = 0.049$ ; с BMD L1-L4  $r = -0.220$ ;  $p = 0.044$ ). При съпоставка на корелационните зависимости на HDL-C с КМП между анализиранияте според КМП групи се установи, че негативната връзка с костните индекси на ниво лумбални прешлени остава сигнификантна само в групата на остеопенията (за T score L1-L4  $r = -0.390$ ,  $p = 0.014$ ; за BMD L1-L4  $r = -0.405$ ,  $p = 0.01$ ). Негативната връзка в общата извадка между HDL-C и КМП на ниво лумбални прешлени се загубва, когато от анализа се изключат случаите с HDL-C под 1.3 mmol/l. От друга страна, загуба на зависимост се наблюдава и след изключване на лицата, приемащи статин. За да определим независимата връзка между нивата на HDL-C и КМП на ниво лумбални прешлени, проведехме мултирегресионен стъпков анализ. След включване в анализа на възрастта, давността на МП и антропометричните показатели се установи, че липсва сигнификантна зависимост между HDL-C и КМП на ниво лумбални прешлени на фона на негативна зависимост с давността на МП ( $\beta = -0.254$ ;  $p = 0.011$ ), позитивна зависимост с ТТ ( $\beta = 0.340$ ;  $p = 0.001$ ) и нивото на TG ( $\beta = 0.204$ ;  $p = 0.039$ ). Аналогични резултати бяха установени след изключване от анализа на лицата, приемащи статин, както и при анализ само на случаите с HDL-C  $> 1.3$  mmol/l.

От сравнителния анализ на *маркерите на костната обмяна* според нивата на HDL-C под и над 1.3 mmol/l в общата извадка се установява по-ниско ниво на съотношението DPD/Cr при HDL-C над 1.3 mmol/l ( $5.77 \pm 2.1$  nmol/mmol към  $7.06 \pm 1.92$  nmol/mmol,  $p = 0.05$ ), като най-отчетлива е разликата в групата на остеопенията ( $5.32 \pm 1.71$  nmol/mmol към  $7.60 \pm 2.20$  nmol/mmol,  $p = 0.05$ ). Същата тенденция, но без статистическа значимост, се наблюдава в общата извадка след изключване на лицата, които приемат статин. От корелационните анализи между HDL-C и *маркерите на костната обмяна* в общата извадка се намери негативна зависимост със съотношението DPD/Cr ( $r = -0.229$ ;  $p = 0.036$ ). При съпоставка на корелационните зависимости между анализиранияте според КМП групи се установи, че негативната връзка остава

сигнификантна само в групата на остеопенията ( $r = -0.387$ ;  $p = 0.015$ ). От друга страна, при коригиране на корелационния анализ за общата извадка чрез премахване на пациентите, които приемат статин, негативната връзка между HDL-C и съотношението DPD/Cr губи своята значимост, а при съпоставка на случаите с HDL-C  $> 1.3$  mmol/l и маркерите на костната обмяна се установи негативна корелация с нивото на ОС ( $r = -0.239$ ;  $p = 0.043$ ). Проведеният впоследствие мултирегресионен стъпков анализ показва, че HDL-C остава негативно свързан със съотношението DPD/Cr ( $\beta = -0.202$ ;  $p = 0.046$ ), независимо от календарната възраст, давността на МП, антропометричните показатели, eGFR и останалите липидни параметри. Тази връзка губи своята значимост при анализ само на случаите с ниво на HDL-C  $> 1.3$  mmol/l и при изключване от анализа на жените, приемащи статин. По отношение на ОС също се установява негативна връзка с HDL-C ( $\beta = -0.237$ ;  $p = 0.031$ ), независимо от календарната възраст, давността на МП, антропометричните показатели и останалите липидни параметри. Тази връзка е по-значима при анализ само на случаите с ниво на HDL-C  $> 1.3$  mmol/l ( $\beta = -0.304$ ;  $p = 0.009$ ), но губи своята значимост при изключване от анализа на жените, приемащи статин.

От сравнителния анализ на *фрактурните рискове* според нива на HDL-C под и над 1.3 mmol/l не бяха намерени сигнификантни разлики в общата извадка, но се набелязва тенденция за по-високи рискове при HDL-C над 1.3 mmol/l (за MOF  $9.70 \pm 4.86\%$  към  $9.23 \pm 4.23\%$ ,  $p > 0.05$ ; за HF  $1.72 \pm 2.04\%$  към  $1.53 \pm 1.41\%$ ,  $p > 0.05$ ) за сметка на здравите контроли и лицата с остеопороза. От корелационните анализи не се установиха зависимости между нивата на HDL-C и *фрактурния риск* в общата извадка, дори и след съобразяване на терапията със статин. Липсва връзка с фрактурните рискове и при включване в анализа само на лицата с ниво на HDL-C  $> 1.3$  mmol/l. Не бяха намерени корелационни зависимости и в анализирания според КМП групи. Проведеният впоследствие мултирегресионен стъпков анализ обаче показва, че HDL-C е негативно свързан с 10-годишния риск за HF ( $\beta = -0.193$ ;  $p = 0.049$ ), независимо от календарната възраст, давността на МП, антропометричните показатели и останалите липидни параметри. Тази зависимост се запазва и при включване в анализа само на лицата с ниво на HDL-C над 1.3 mmol/l ( $\beta = -0.228$ ;  $p = 0.033$ ), но губи своята значимост след изключване от анализа на лицата, приемащи статин.

### **Калциево-фосфорна обмяна и HDL-C**

При съпоставка на компонентите на калциево-фосфорната обмяна спрямо нивата на HDL-C под и над 1.3 mmol/l се установи, че при нива на HDL-C  $> 1.3$  mmol/l има сигнификантно по-ниско ниво на серумния P ( $1.15 \pm 0.14$  mmol/l към  $1.27 \pm 0.15$  mmol/l;  $p = 0.009$ ). От корелационните анализи обаче не се установиха зависимости на HDL-C с компонентите на калциево-фосфорната обмяна, нивата на 25(OH)D и ПТХ.

### **Обсъждане**

Литературните данни за връзката на липидните показатели и костното здраве са разнопосочни, а нашите резултати не открояват определен липиден параметър като позитивно или негативно свързан с костния интегритет.

Смята се, че холестеролът има двойна роля върху остеобластната диференциация. В съответствие с това Li и съавт. (2019) установяват, че физиологичните му ендогенни нива са от съществено значение за остеогенната диференциация на стволови клетки в костен мозък, но екзогенният холестерол инхибира диференциацията на кост-формиращите клетки. Тези на-

блюдения предполагат, че ефектът на холестерола върху остеогенезата е по-комплексен и не може да бъде дефиниран като „добър“ или „лош“. Проведените в настоящото проучване анализи между нивата на ТС и КМП не предполагат сигнификантни връзки. В съответствие с нашите резултати са данните от проучването на Go и съавт. (2012) и Li и съавт. (2015). От друга страна, Brownbill и съавт. (2006) установяват, че по-високите нива на холестерола са положително свързани с КМП, а Ersoy и съавт. (2017) намират по-ниски нива на ТС при жени в постменопаузална възраст с остеопороза спрямо контролна група жени без остеопороза. Въпреки това Janковиќ и съавт. (2010) откриват намалена КМП при жените в постменопаузална възраст с повишен ТС, а резултатите от многовариантния регресионен анализ в проучването на Bijelic и съавт. (2016) показват, че повишеното ниво на ТС е значим независим рисков фактор за остеопороза при постменопаузални жени. Наличните данни за връзката между костната обмяна и нивата на ТС в литературата също са нееднозначни. Редица автори не откриват зависимости (56, 386). Други обаче намират както позитивни (234), така и негативни (72) взаимовръзки. Допуснахме, че установените от нас сигнификантно по-ниски нива на маркерите за костна резорбция при нива на ТС > 5.18 mmol/l в съчетание с намерената от мултирегресионния стъпков анализ негативна връзка между 10-годишния риск за HF и ТС > 5.18 mmol/l биха могли да определят благоприятна взаимовръзка между костния интегритет при по-високи нива на ТС. В съответствие с това Sivas и съавт. (2009) установяват, че увеличението на ТС с 1 mg/dl намалява риска от фрактура на прешлени с 2.2%. От друга страна, метаанализ на Ghorabi и съавт. (2019) установява, че нивата на ТС са положително свързани с фрактурния риск, тъй като повишаването му с 50mg/dl се свързва с 15% по-голям шанс за фрактура. Все пак намерените от нас тенденции за по-ниска КМП, по-ниско ниво на костно формиране и по-висок фрактурен риск при нива на ТС > 5.18 mmol/l не изключват потенциални негативни зависимости при по-изразена хиперхолестеролемия.

Резултатите от проведените в настоящото проучване анализи между нивата на TG и КМП показват, че по-високите нива на TG са независимо свързани с по-висока КМП на ниво лумбални прешлени, което проличава най-ясно в групата на остеопенията. Въпреки това не намерихме ясна зависимост на маркерите на костната обмяна и фрактурните рискове с нивата на TG, което повдига въпроса за връзката между качеството на натрупаната костна маса при по-високи нива на TG. Поради това не можем да допуснем протективно влияние на хипертриглицеридемията върху костния интегритет. Освен това установяваме негативна корелация на нивото на 25(OH)D и TG, но приемаме, че намерената зависимост се определя от потенциала на витамин D да регулира активността на липопротеинлипазата (292). Редица автори подобно на нас установяват позитивна корелация между КМП и нивата на TG в постменопаузална възраст, но не отчитат сигнификантни връзки с костната микроархитектоника и маркерите на костния метаболизъм (56, 270). От друга страна, Li и съавт. (2015) не откриват значима корелация между TG и КМП в постменопаузална възраст. Yazdanpanah и съавт. (2018) обаче намират обратна зависимост между TG и КМП на ниво тазови кости и приемат хипертриглицеридемията като действителен фактор за развитието на остеопороза. Освен това след анализ на липидния профил при постменопаузални жени Yamaguchi и съавт. (2002) установяват положителна връзка между стойностите на TG с предходни вертебрални фрактури. Все пак в метаанализ на Ghorabi и съавт. (2019), в съответствие с нашите резултати, не се установява значима връзка между плазмените нива на TG и риска от костни фрактури. От друга страна, експериментални постановки показват, че аполярните липиди, включително TG, образуват слой между колагеновите влакна и минералните кристали на костта (383), като по този начин могат да медиират

взаимодействието между протеиновия матрикс и костните минерали и да допринесат за подобряване на качествените свойства на костта (346).

Данните от проведените в настоящото проучване анализи между нивата на **LDL-C** и костния интегритет не предполагат сигнификантна връзка между този липиден показател и постменопаузалната остеопороза. В съответствие с нашите резултати Li и съавт. (2015) не откриват корелация между постменопаузалната остеопороза и нивото на LDL-C. В допълнение на това резултатите от проучването на Bijelic и съавт. (2016) показват, че нивото на LDL-C не се идентифицира като независим рискови фактори за остеопороза. От друга страна, Ersoy и съавт. (2017) установяват по-ниски нива на LDL-C при жени в постменопаузална възраст с остеопороза спрямо контролна група жени без остеопороза, а други автори намират отрицателна корелация между LDL-C и постменопаузалната остеопороза (89, 370). Все пак установените в нашето проучване тенденции за по-ниска КМП, по-високо ниво на костна обмяна и по-високи фрактурни рискове при по-високи нива на LDL-C не изключват потенциални негативни зависимости с костния интегритет при по-изразени отклонения на този липиден показател.

Установената от нас първоначално негативна корелация между нивата на **HDL-C** и КМП на ниво лумбални прешлени остава зависима от антропометричните параметри и давността на МП. Други автори обаче намират негативна връзка с КМП в бедрения регион (96, 162). Li и съавт. (2015) например откриват значително по-ниска КМП на цяло бедро и бедрена шийка при по-високи нива на HDL-C сред постменопаузални жени, но за разлика от нас установяват, че тази връзка остава независима от възраст, давност на МП и ИТМ. От друга страна, Yamaguchi и съавт. (2002) намират позитивна връзка между HDL-C и КМП на ниво предмишница и гръбначен стълб независимо от възраст, давност на МП и ИТМ, а Wang и съавт. (2014) не откриват значима корелация между HDL-C и постменопаузалната остеопороза. След проведените мултирегресионни стъпкови анализи в нашето проучване ние все пак установихме, че между КМП и нивата на HDL-C липсва независима връзка в общата извадка, но намерихме, че по-високите нива на липидния показател се свързват с по-нисък 10-годишен риск за HF, независимо от установеното по-ниско ниво на костна обмяна. От анализите на пациентите, които не провеждат терапия със статин, също не беше намерена връзка с КМП, но липсват зависимости както с маркерите на костната обмяна, така и с фрактурните рискове. От друга страна, при анализ на случаите с нива на HDL-C > 1.3 mmol/l беше намерено по-ниско ниво на костно формиране. Въпреки това връзката с 10-годишния риск за HF остава негативна. По тази причина допускаме, че HDL-C би могъл да корелира с по-добри параметри на костната микроархитектоника, които да определят по-нисък фрактурен риск. Докладваните разнопосочни връзки между HDL-C и костния интегритет могат да бъдат обяснени, от една страна, с потенциала на HDL-C да извлича холестерол от остеоκластите, което намалява тяхното формиране и индуцира апоптозата им (156). От друга страна обаче, HDL-C премахва и оксистеролиите от периферните тъкани, което може да повлияе отрицателно на остеогенната диференциация (392), тъй като оксистеролиите участват в диференциацията на MSC, като инхибират образуването и диференциацията на мастни клетки в костния мозък.

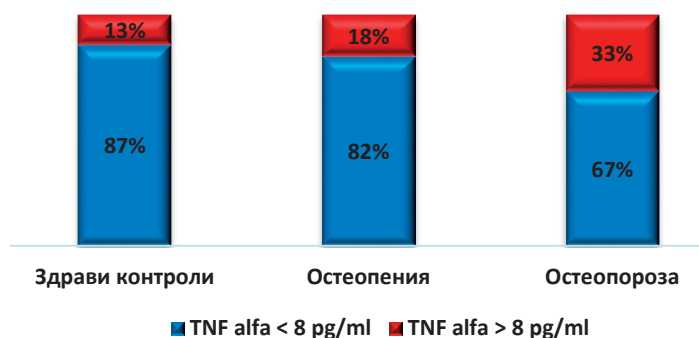
Тъй като в настоящото проучване не е оценена продължителността на приема на статин и поради малкия брой жени от общата извадка, които провеждат антилипемична терапия, не бихме могли да се ангажираме с коментари за връзката между костното здраве в постменопаузална възраст и приема на HMG-CoAR инхибитори. Някои клинични проучвания и метаанализи обаче установяват връзка между употребата на статини и подобряването на КМП (223), както и намаляването на риска от фрактури (144). Въпреки това други проучвания и последващи ана-

лизи не намират такава зависимост (202, 371). Метаанализ на Wang и съавт. (2016) предоставя все пак доказателства за това, че статините са ефективна стратегия по отношение на костното здраве. Резултатите от него предполагат, че употребата на тези липидопонижаващи медикаменти може да допринесе за значимо увеличение на КМП на популационно ниво. Тези наблюдения показват, че статините могат да бъдат клинично значими в превенцията, профилактиката и лечението на остеопорозата.

## 6. Оценка и анализ на връзката на инфламаторни маркери с костното здраве

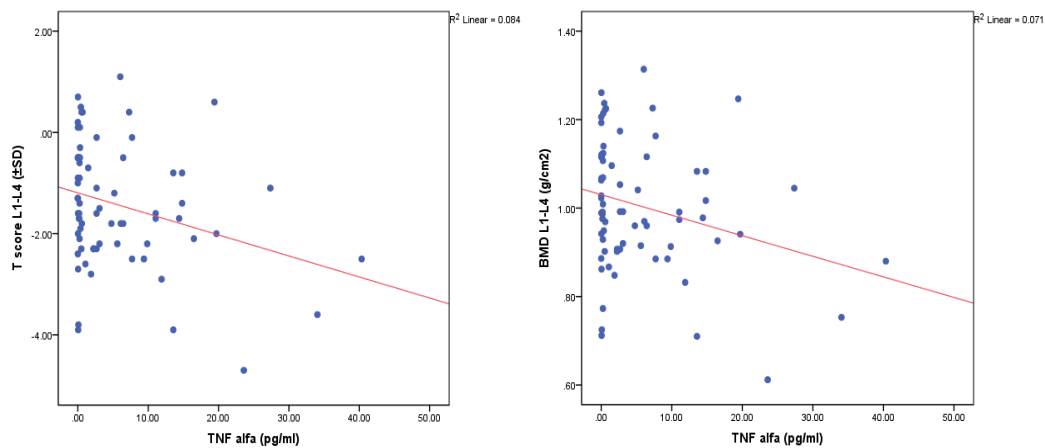
### Кост и TNF alfa

Резултатите от сравнителния анализ на нивата на TNF alfa между анализираниите според КМП групи показват, че има съществена разлика в средните стойности на проинфламаторния цитокин, като нивата му нарастват значително при пациентите с компрометирана костна плътност ( $p = 0.015$ ) (табл.2). Допълнително се установи, че с ниво на TNF alfa над горната референтна граница на нормата от 8 pg/ml са 24% от изследваните лица като по-голям процент от тях са в групата на остеопорозата (фиг. 63).



**Фигура 63.** Разпределение на случаите с надпрагови нива на TNF alfa в анализираниите според КМП групи

От сравнителния анализ на индексите за *костна плътност* спрямо нива на TNF alfa под и над 8 pg/ml се намериха сигнификантно по-ниски стойности на КМП на ниво лумбални прешлени при надпрагови стойности на проинфламаторния цитокин (за T score L1-L4  $-2.05 \pm 1.27$  SD към  $-1.23 \pm 1.12$  SD,  $p = 0.013$ ; за BMD L1-L4  $0.93 \pm 0.15$  g/cm<sup>2</sup> към  $1.03 \pm 0.14$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0.02$ ). От проведените впоследствие корелационни анализи беше установена отрицателна зависимост между нивата на TNF alfa и КМП на ниво лумбални прешлени (за T score L1-L4  $r = -0.290$ ,  $p = 0.014$ ; за BMD L1-L4  $r = -0.267$ ;  $p = 0.024$ ) (фиг. 64 а и б). Тази зависимост запазва своята значимост след съобразяване на *ОТ* и *ИТМ* (за T score L1-L4  $r = -0.235$ ,  $p = 0.049$ ; за BMD L1-L4  $r = -0.226$ ;  $p = 0.05$ ), но става статистически незначима след съобразяване на *ТТ*, което е свързано положително с КМП ( $\beta = 0.423$ ,  $p < 0.001$ ).



**Фигура 64 а) и б).** Корелационна зависимост на TNF alfa с КМП на ниво лумбални прешлени

От сравнителния анализ на *маркерите на костната обмяна* спрямо нива на TNF alfa под и над 8 pg/ml се намериха сигнификантно по-ниски стойности на съотношението DPD/Cr при надпрагови стойности на инфламаторния цитокин ( $4.96 \pm 1.97$  nmol/mmol към  $6.28 \pm 2.13$  nmol/mmol,  $p = 0.027$ ). При съпоставка на нивата на TNF alfa спрямо определените прагови стойности на маркерите на костната обмяна не се установиха сигнификантни разлики, но се набеляза тенденция за по-високи нива на TNF alfa при стойности на Beta Crosslaps над 0.44 ng/ml ( $6.00 \pm 9.99$  pg/ml към  $5.02 \pm 5.84$  pg/ml,  $p > 0.05$ ), както и за по-ниски нива на TNF alfa при стойности на съотношението DPD/Cr над 5.67 nmol/mmol ( $4.43 \pm 7.23$  pg/ml към  $6.83 \pm 9.42$  pg/ml,  $p > 0.05$ ). Не се установи корелационна зависимост на TNF alfa с нивата на ОС и Beta Crosslaps в общата извадка. Със съотношението DPD/Cr се установи негативна връзка ( $r = -0.267$ ,  $p = 0.023$ ) на фона на отрицателна зависимост между TNF alfa и eGFR ( $r = -0.349$ ,  $p = 0.003$ ). При последващия парциален корелационен анализ между TNF alfa и съотношението DPD/Cr съобразно eGFR негативната корелация губи своята значимост. Мултирегресионните стъпкови анализи на маркерите на костната обмяна с нивата на TNF alfa и антропометричните параметри не показаха допълнителни взаимовръзки.

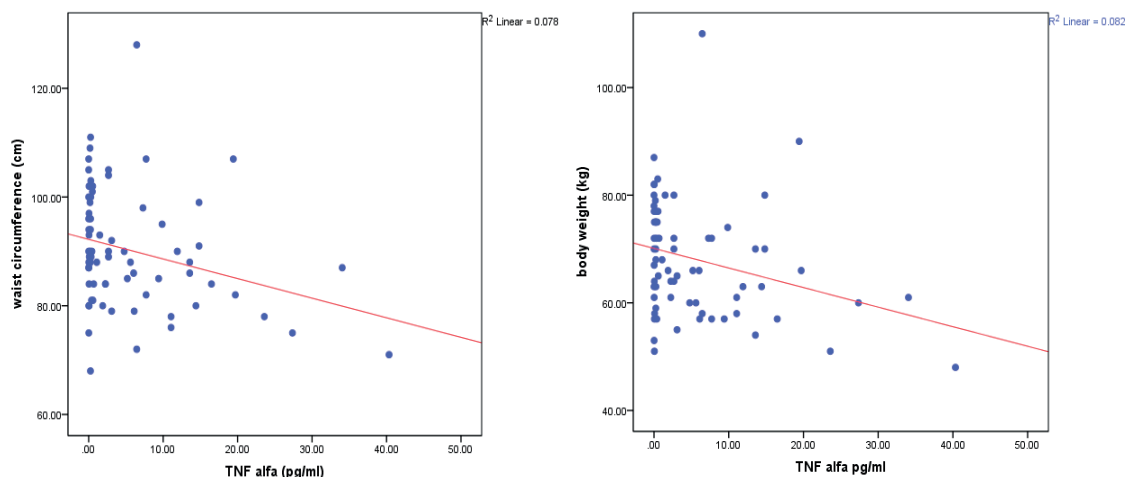
От сравнителния анализ на 10-годишния риск за MOF и 10-годишния риск за HF спрямо нива на TNF alfa под и над 8 pg/ml се установиха тенденции за по-високи *фрактурни рискове* при надпрагови стойности на проинфламаторния цитокин (за MOF  $11.56 \pm 5.68\%$  към  $9.86 \pm 4.48\%$ ,  $p > 0.05$ ; за HF  $2.52 \pm 3.22\%$  към  $1.71 \pm 1.49\%$ ,  $p > 0.05$ ), но разликите не достигат статистическа значимост. От проведения впоследствие корелационен анализ между нивата на TNF alfa и фрактурните рискове беше установена обаче сигнификантна положителна зависимост с 10-годишния риск за MOF ( $r = 0.213$ ,  $p = 0.036$ ) и с 10-годишния риск за HF ( $r = 0.243$ ,  $p = 0.02$ ). При съпоставка на намерените позитивни връзки между фрактурните рискове и TNF alfa спрямо антропометричните параметри се установи загуба на зависимост за сметка на негативна връзка на ТТ с 10-годишния риск за MOF ( $\beta = -0.759$ ,  $p = 0.001$ ) и с 10-годишния риск за HF ( $\beta = -0.813$ ,  $p < 0.001$ ).

### **TNF alfa и анализираниите клиничко-лабораторни параметри**

Бяха потърсени допълнителни зависимости между TNF alfa и анализираниите клиничко-лабораторни параметри. Липсват сигнификантни разлики във *възрастта* и *давността на МП* според нивата на TNF alfa под и над 8 pg/ml. Не бяха намерени и корелационни връзки между



тези показатели и проинфламаторния цитокин. Установи се обаче значимо по-малка *ОТ* ( $85.41 \pm 9.23$  см към  $91.69 \pm 10.92$  см,  $p = 0.035$ ) и *по-ниско* *ТТ* ( $63.71 \pm 10.61$  кг към  $69.44 \pm 10.33$  кг,  $p = 0.05$ ) при стойности на TNF alfa  $> 8$  pg/ml. От последващите корелационни анализи между антропометричните показатели и нивата на TNF alfa се намери отрицателна несигнификантна зависимост с ИТМ ( $r = -0.200$ ;  $p = 0.09$ ), докато при анализа на връзката между *ОТ* и TNF alfa се установи отрицателна слаба клоняща към умерена зависимост ( $r = -0.279$ ;  $p = 0.018$ ) (фиг. 65 а). Подобна зависимост се установи и между TNF alfa и *ТТ* ( $r = -0.287$ ;  $p = 0.015$ ) (фиг. 65 б).

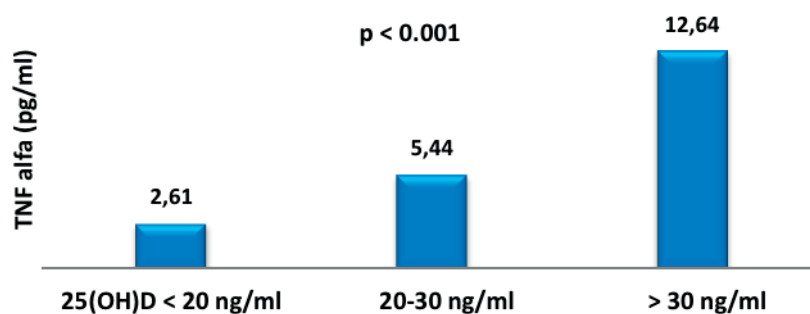


**Фигура 65 а) и б).** Корелационна зависимост на TNF alfa с обиколка на талия и телесно тегло

Проведеният впоследствие многофакторен анализ показва, че *ТТ* е антропометричният параметър, който се свързва негативно с TNF alfa ( $\beta = -0.287$ ,  $p = 0.015$ ), а зависимостта с *ОТ* губи своята значимост след съобразяване на *ТТ*.

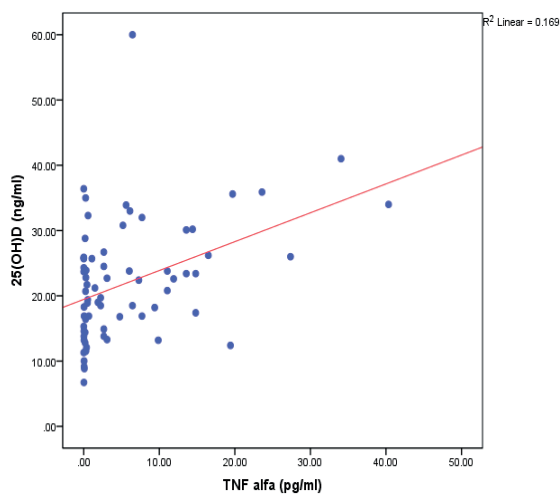
По отношение на *въглехидратната обмяна* не бяха намерени сигнификантни разлики в нивата на КГ, инсулина и HOMA index според нивата на TNF alfa под и над 8 pg/ml. Не бяха намерени и корелационни зависимости между тези показатели и проинфламаторния цитокин. Освен това не се установиха разлики и зависимости на TNF alfa с *липидните параметри*.

По отношение на компонентите на *калциево-фосфорната обмяна* не бяха намерени сигнификантни разлики в нивата на серумните и уринните нива на Са и Р и ПТХ според нивата на TNF alfa под и над 8 pg/ml. Не бяха намерени и корелационни зависимости между тези показатели и проинфламаторния цитокин. По отношение на *25(OH)D* се установи обаче, че нивата на витамина са сигнификантно по-високи при стойности на TNF alfa  $> 8$  pg/ml ( $25.54 \pm 8.1$  ng/ml към  $20.80 \pm 9.02$  ng/ml,  $p = 0.05$ ). Освен това се отчита и сигнификантна разлика в средните нива на TNF alfa според нивата на *25(OH)D* (фиг. 66).



**Фигура 66.** Средни нива на TNF alfa според нивата на *25(OH)D*

Нещо повече, беше установена умерена положителна зависимост между проинфламаторния цитокин и нивата на 25(OH)D ( $r = 0.411$ ;  $p < 0.001$ ), която запазва своята значимост след съобразяване на антропометричните параметри ( $r = 0.383$ ,  $p = 0.001$ ) (фиг. 67).



**Фигура 67.** Корелационна зависимост между 25(OH)D и TNF alpha

### Кост и CRP

При анализа на нивата на CRP не се доказва наличието на съществена разлика между анализиранияте според КМП групи (табл.2). Не бяха намерени и допълнителни корелационни връзки на CRP с КМП в разглежданите скелетни региони. Според праговите стойности на маркерите на костната обмяна не се установиха разлики в нивата на CRP. Не бяха намерени и корелационни зависимости на инфламаторния маркер с маркерите за костната обмяна и с фрактурните рискове.

При проведени допълнителни анализи не бяха установени зависимости на CRP с възраст, давност на МП, ОТ, ИТМ, ТТ, липиди параметри и показатели на калциево-фосфорната обмяна, включително ПТХ и 25(OH)D. От друга страна, беше намерено, че нивата на CRP при НОМА index > 2 са значимо по-високи спрямо НОМА index < 2 ( $5.31 \pm 7.33$  mg/l към  $2.74 \pm 4.36$  mg/l,  $p = 0.05$ ). Освен това беше установена положителна зависимост на CRP с инсулина на гладно ( $r = 0.291$ ,  $p = 0.007$ ), с НОМА index ( $r = 0.282$ ,  $p = 0.009$ ) и с инсулина на 120 мин от ОГТТ ( $r = 0.315$ ,  $p = 0.004$ ). Тези зависимости запазват своята значимост след съобразяване на антропометричните параметри.

Според нивата на TNF alpha се откриха сигнификантно по-високи стойности на CRP ( $6.90 \pm 10.69$  mg/l спрямо  $3.23 \pm 4.24$  mg/l,  $p = 0.041$ ) при стойности на проинфламаторния цитокин над 8 pg/ml. Въпреки това не беше установена корелационна зависимост между двата инфламаторни маркера.

### Обсъждане

Съобразно установените отрицателни връзки на TNF alpha с параметрите на КМП и положителните асоциации на проинфламаторния цитокин с фрактурните рискове приемаме наличието на негативна зависимост между TNF alpha и костния интегритет. Между CRP и костния интегритет обаче не бяха намерени взаимовръзки и зависимости.

Въпреки че се коментират стимулиращите ефекти на проинфламаторния цитокин TNF

alfa и CRP върху остеокластната активност и костната загуба (187, 283), ние не намираме сигнификантни независими връзки с маркерите на костната резорбция. Освен това не установихме положителна връзка между ОТ и ИТМ с изследваните възпалителни маркери, въпреки известната позитивна зависимост на затлъстяването с нивата на циркулиращите възпалителни цитокини (63, 134). Допускаме, че причината за тези несъответствия в нашите резултати се дължат на по-малкия процент (19%) на лица със затлъстяване в общата извадка.

От друга страна, установената положителна зависимост между CRP и показателите на въглехидратната обмяна са в съответствие с известната взаимовръзка между нискостепенното възпаление и инсулиновата резистентност (103).

Установената положителна зависимост между 25(OH)D и TNF alfa не съответства на преобладаващата част от литературните данни за негативна корелация между двата показателя. Нашите данни биха могли да се дължат на изкривяване на резултата, поради преобладаващия брой пациенти с дефицит и недостатъчност на витамин D или на влиянието на допълнителен фактор, който не е анализиран в настоящото проучване. От друга страна, Azizieh и съавт. (2016) не наблюдават сигнификантна корелация между нивото на витамин D и серумните концентрации на TNF alfa. Авторите обясняват този резултат с дефицита на витамин D и високото ниво на CRP в анализираниите от тях случаи.

## 7. Оценка и анализ на връзката на артериалното налягане и антихипертензивната терапия с костното здраве

Наличие на АХ се прие при съпътстваща антихипертензивна терапия или при измерено САН  $\geq 130$  mmHg и/или ДАН  $\geq 85$  mmHg. В настоящото проучване са приети тези стойности с оглед категориите на АН, дефинирани в препоръките на ACC/AHA от 2017 г., според които стойности 130–139 mmHg за САН или 80–89 mmHg за ДАН се класифицират като първа степен АХ. От друга страна, според препоръки на ESC/ESH от 2018 г. стойности на АН 130–139 mmHg и/или 85–89 mmHg се определят като високо нормално АН, при което в някои случаи може да се обсъжда включване на антихипертензивна терапия. Все пак вземаме под внимание факта, че АН не е проследено за потвърждаване на диагнозата при лицата с новодиагностицирана АХ. От друга страна, някои от жените с новодиагностицирана АХ попадат в категорията на високо нормално кръвно налягане според препоръките на ESC/ESH от 2018 г.. В тази връзка в последващите анализи провеждаме и допълнителни изчисления с отделяне на групата с новодиагностицирана АХ от пациенти с известна и лекувана АХ.

В наблюдаваната извадка  $\frac{1}{3}$  от жените са с нормални стойности на АН. При жените с известна АХ, които са 61% от изследваните лица, се отчита добър контрол на АН на фона на антихипертензивна терапия. Случаите с новодиагностицирана АХ са 8% от наблюдаваната извадка и са определени като първи стадий АХ (фиг. 68).



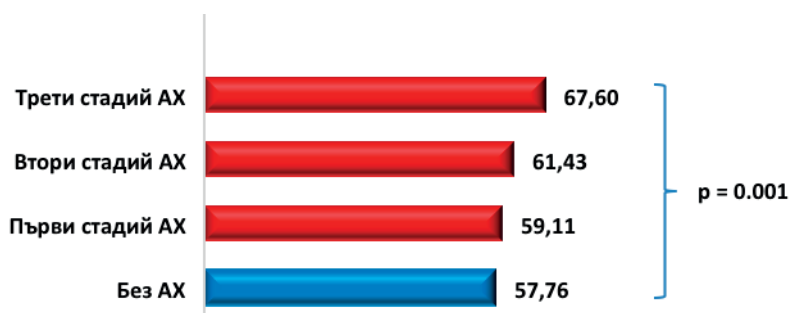
Фигура 68. Разпределение на изследваните жени според наличието на АХ

Прави впечатление, че лицата с новодиагностицирана АХ са със сигнификантно по-високи стойности на САН и ДАН спрямо случаите без АХ и тези с известна АХ (табл.9).

**Таблица 9.** Средни стойности на систолното и диастолното АН (mean  $\pm$  SD; p value)

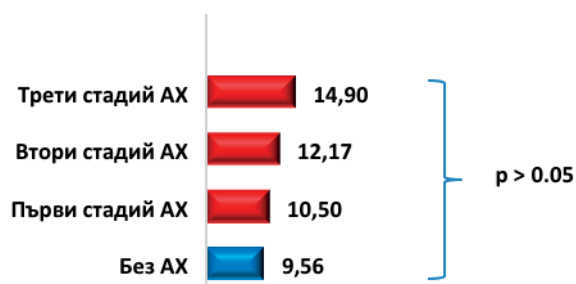
	Без АХ	Новодиагностицирана АХ	Известна АХ	P value
сistolно АН	118 $\pm$ 7mmHg	136 $\pm$ 8mmHg	126 $\pm$ 12mmHg	<0.001
диастолно АН	74 $\pm$ 7mmHg	89 $\pm$ 6mmHg	77 $\pm$ 8mmHg	<0.001

Намери се положителна корелация между възрастта ( $r = 0.395$ ;  $p < 0.001$ ) и давността на МП ( $r = 0.249$ ;  $p = 0.022$ ) със стadiите на АХ. Допълнително се установи сигнификантна разлика ( $p = 0.001$ ) във възрастта на изследваните лица според наличието на АХ и стadiите ѝ, като при жените без АХ се отчита най-ниска, а в групата на трети стadiй АХ най-висока средна възраст (фиг. 69).



**Фигура 69.** Средна възраст (год.) според наличието на АХ и стadiя ѝ

От друга страна се установи тенденция за нарастване на средната давност на МП според наличието на АХ и стadiите ѝ. Постменопаузалният период е най-кратък при жените без АХ, а най-продължителен при лицата с трети стadiй АХ. Намерените разлики в давността на МП между групите според наличието на АХ и стadiите ѝ обаче не достигат статистическа значимост (фиг. 70).



**Фигура 70.** Средна давност на менопаузата (год) според наличието на АХ и стadiя ѝ

Сигнификантна разлика в анализираниите антропометрични показатели според наличието на АХ и стadiите ѝ се намери само по отношение на ИТМ (табл.10).

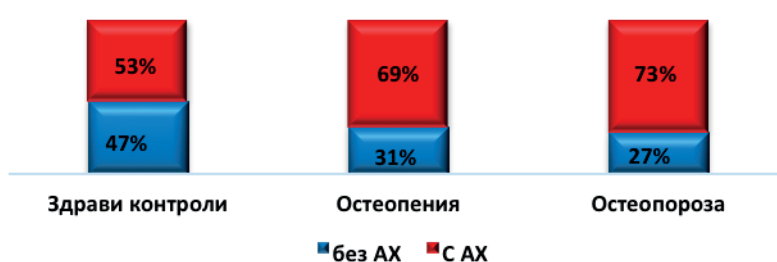
**Таблица 10.** Средни стойности на антропометричните параметри според наличието на АХ и стадия ѝ

	Без АХ	Новодиаг-ностицирана АХ	Първи стадий АХ	Втори стадий АХ	Трети стадий АХ	P value
ОТ (см)	87.58 ± 9.52	84.00 ± 4.97	92.36 ± 11.57	94.30 ± 12.21	93.50 ± 13.57	> 0.05
ТТ (кг)	67.08 ± 8.33	61.85 ± 5.40	72.63 ± 12.74	70.67 ± 13.53	71.10 ± 11.08	> 0.05
ИТМ (кг/м <sup>2</sup> )	25.53 ± 2.51	24.55 ± 1.79	27.24 ± 3.34	27.90 ± 5.23	29.52 ± 3.53	0.02

(mean ± SD; p value)

### Костна минерална плътност и артериална хипертония

Въпреки че в наблюдаваната извадка преобладават случаите с АХ, все пак при лицата с изменения в костната плътност (остеопения и остеопороза) се отчете по-висок относителен дял на лицата с АХ (фиг. 71).



**Фигура 71.** Разпределение на случаите с артериална хипертония между анализираниите според КМП групи

При анализа на средните стойности на КМП според наличието на АХ и нейния стадий се установиха няколко разлики в T score и BMD, макар и несигнификантни (табл. 11).

**Таблица 11.** Средни стойности на T score/BMD според наличието на АХ и стадия ѝ

Скелетен регион	Без АХ	Стадий на АХ		
		Първи	Втори	Трети
T score (± SD)				
L1	-1.43 ± 0.85	-1.32 ± 1.08	-1.51 ± 1.21	-2.06 ± 1.55
L2	-1.70 ± 0.90	-1.42 ± 1.52	-1.65 ± 1.56	-1.94 ± 1.36
L3	-1.12 ± 1.05	-0.79 ± 1.59	-1.07 ± 1.50	-1.29 ± 1.76
L4	-1.27 ± 1.37	-1.21 ± 1.67	-0.98 ± 1.60	-0.91 ± 1.72
L1-L4	-1.23 ± 0.90	-1.15 ± 1.43	-1.24 ± 1.37	-1.46 ± 1.50
Femoral Neck	-1.60 ± 0.68	-1.55 ± 0.78	-1.42 ± 0.83	-1.77 ± 1.11
Upper Neck	-1.43 ± 0.76	-1.39 ± 0.92	-1.33 ± 0.99	-1.70 ± 1.22
Ward's triangle	-1.94 ± 0.75	-1.89 ± 0.97	-2.11 ± 0.95	-2.36 ± 1.12
Trochanter	-1.00 ± 0.85	-0.81 ± 1.01	-0.74 ± 1.02	-1.25 ± 1.16
Total Neck	-0.95 ± 0.79	-0.72 ± 1.03	-0.61 ± 1.00	-1.20 ± 1.16
BMD (g/cm <sup>2</sup> )				
L1	0.97 ± 0.11	0.96 ± 0.11	0.95 ± 0.15	0.88 ± 0.18

L2	0.99 ± 0.11	1.03 ± 0.18	1.00 ± 0.19	0.96 ± 0.16
L3	1.07 ± 0.13	1.11 ± 0.19	1.07 ± 0.18	1.05 ± 0.21
L4	1.05 ± 0.16	1.06 ± 0.17	1.08 ± 0.20	1.09 ± 0.21
L1-L4	1.02 ± 0.12	1.04 ± 0.17	1.03 ± 0.16	1.00 ± 0.18
Femoral Neck	0.82 ± 0.09	0.82 ± 0.11	0.85 ± 0.12	0.78 ± 0.15
Upper Neck	0.65 ± 0.09	0.65 ± 0.11	0.66 ± 0.12	0.62 ± 0.15
Lower Neck	0.98 ± 0.11	0.98 ± 0.12	1.01 ± 0.12	0.96 ± 0.18
Ward's triangle	0.66 ± 0.09	0.66 ± 0.13	0.64 ± 0.12	0.60 ± 0.15
Trochanter	0.74 ± 0.10	0.75 ± 0.12	0.77 ± 0.12	0.70 ± 0.13
Shaft	1.06 ± 0.13	1.09 ± 0.17	1.09 ± 0.26	1.03 ± 0.17
Total Neck	0.89 ± 0.10	0.91 ± 0.13	0.93 ± 0.13	0.85 ± 0.15

(mean ± SD, p > 0.05)

В разглежданите скелетни региони се наблюдават най-ниски стойности на T score и BMD на ниво L1-L4, Femoral Neck и Total Neck при жените с III стадий на АХ, което вероятно се дължи на негативното влияние върху костта на настъпилите таргетни органни увреждания, както и на по-напредналата възраст на пациентите в тази група. Наблюдаваните по-добри показатели при II стадий АХ в областта на Femoral Neck и Total Neck спрямо лицата без АХ и спрямо лицата с I стадий АХ предполагат наличието на протективно влияние в групата на II стадий АХ. Във връзка с това предположихме, че употребата на някои медикаменти за контрол на АХ биха могли да обяснят наблюдаваните различия, тъй като жените с нормални стойности на АН и лицата с новодиагностицирана АХ, попадащи в групата на I стадий АХ, не приемат антихипертензивна терапия.

В подкрепа на потенциалните плеотропни ефекти на антихипертензивните медикаменти върху костта са и установените средни стойности на T score и BMD след отделянето на жените с новодиагностицирана (съответно нелекувана) АХ в самостоятелна група (табл.12). След направените преизчисления при лицата с I стадий АХ, които провеждат медикаментозно лечение, се отчитат най-добри стойности на КМП на ниво L1-L4, Femoral Neck и Total Neck. От друга страна, при лицата с новодиагностицирана АХ се отчита най-ниска КМП в тези скелетни региони, която е съпоставима с установените параметри при III стадий АХ. Допълнително установихме сигнификантна разлика в давността на МП между жените с новодиагностицирана (съответно нелекувана) АХ и лицата с I стадий АХ, които провеждат медикаментозно лечение ( $14.14 \pm 6.09$  г. към  $8.18 \pm 5.56$  г.,  $p = 0.048$ ) при липса на значима разлика във възрастта ( $60.43 \pm 6.65$  г. към  $58.27 \pm 5.33$  г.,  $p > 0.05$ ) между двете групи. От друга страна, при съпоставка на лицата с новодиагностицирана (съответно нелекувана) АХ спрямо жените с III стадий АХ се установи сигнификантна разлика във възрастта ( $60.43 \pm 6.65$  г. към  $67.6 \pm 4.25$  г.,  $p = 0.016$ ) при липса на такава за давността на МП ( $14.14 \pm 6.09$  г. към  $14.9 \pm 5.36$  г.,  $p > 0.05$ ). Тези резултати предполагат, че нелекуваната АХ се асоциира с влошени параметри на КМП, особено при жени в по-напреднала възраст и с по-голяма давност на МП.

**Таблица 12.** Средни стойности на T score/BMD според наличието на АХ и стадия ѝ

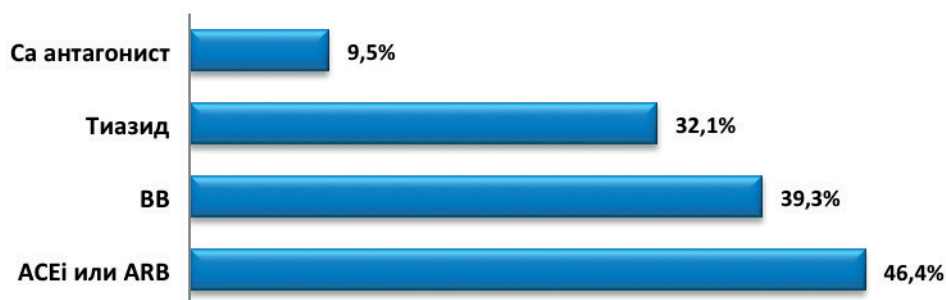
Скелетен регион	Без АХ	Новодиагностицирана АХ	Стадий на АХ			P value
			Първи	Втори	Трети	
<b>T score (± SD)</b>						
L1	-1.43 ± 0.85	-1.86 ± 0.76	-1.14 ± 0.92	-1.51 ± 1.21	-2.06 ± 1.55	P1 > 0.05, P2 < 0.05 P3 < 0.05
L2	-1.70 ± 0.90	-2.32 ± 0.88	-1.15 ± 1.08	-1.64 ± 1.56	-1.94 ± 1.36	P1 < 0.05, P2 < 0.05 P3 < 0.05
L3	-1.12 ± 1.05	-1.66 ± 1.06	-0.48 ± 1.12	-1.07 ± 1.50	-1.29 ± 1.76	P1 < 0.05, P2 > 0.05 P3 < 0.05
L4	-1.27 ± 1.37	-1.72 ± 1.60	-0.97 ± 1.43	-0.98 ± 1.60	-0.91 ± 1.72	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
L1-L4	-1.23 ± 0.09	-1.85 ± 1.04	-0.90 ± 1.05	-1.24 ± 1.37	-1.46 ± 1.50	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
Femoral Neck	-1.60 ± 0.68	-1.96 ± 0.62	-1.35 ± 0.73	-1.42 ± 0.83	-1.77 ± 1.11	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
Upper Neck	-1.43 ± 0.76	-1.78 ± 0.78	-1.18 ± 0.93	-1.33 ± 0.99	-1.70 ± 1.22	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
Ward's triangle	-1.94 ± 0.75	-2.22 ± 0.73	-1.65 ± 1.05	-2.11 ± 0.95	-2.36 ± 1.12	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 < 0.05
Trochanter	-1.00 ± 0.85	-0.88 ± 1.12	-0.72 ± 0.99	-0.74 ± 1.02	-1.25 ± 1.16	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
Total Neck	-0.95 ± 0.79	-1.05 ± 0.78	-0.55 ± 1.12	-0.61 ± 1.16	-1.20 ± 1.16	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
<b>BMD (g/cm<sup>2</sup>)</b>						
L1	0.97 ± 0.11	0.91 ± 0.08	0.99 ± 0.11	0.95 ± 0.15	0.88 ± 0.18	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
L2	0.99 ± 0.11	0.92 ± 0.11	1.07 ± 0.12	1.00 ± 0.19	0.96 ± 0.16	P1 < 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
L3	1.07 ± 0.13	1.00 ± 0.13	1.14 ± 0.12	1.07 ± 0.18	1.05 ± 0.21	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
L4	1.05 ± 0.16	0.99 ± 0.19	1.09 ± 0.16	1.08 ± 0.20	1.09 ± 0.21	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
L1-L4	1.02 ± 0.12	0.94 ± 0.13	1.07 ± 0.12	1.03 ± 0.16	1.00 ± 0.18	P1 < 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
Femoral Neck	0.82 ± 0.09	0.76 ± 0.09	0.85 ± 0.10	0.85 ± 0.12	0.78 ± 0.15	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
Upper Neck	0.65 ± 0.09	0.61 ± 0.10	0.68 ± 0.11	0.66 ± 0.12	0.62 ± 0.15	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
Lower Neck	0.98 ± 0.11	0.90 ± 0.09	1.01 ± 0.12	1.01 ± 0.12	0.96 ± 0.18	P1 < 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
Ward's triangle	0.66 ± 0.09	0.60 ± 0.09	0.69 ± 0.13	0.64 ± 0.12	0.60 ± 0.15	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
Trochanter	0.74 ± 0.10	0.73 ± 0.12	0.77 ± 0.12	0.77 ± 0.12	0.70 ± 0.13	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05

Shaft	1.06 ± 0.13	1.01 ± 0.10	1.12 ± 0.18	1.09 ± 0.26	1.03 ± 0.17	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
Total Neck	0.89 ± 0.10	0.85 ± 0.09	0.94 ± 0.14	0.93 ± 0.13	0.85 ± 0.15	P1 > 0.05, P2 > 0.05 P3 > 0.05
mean ± SD; P1 value – жени без АХ/ жени с новодиагностицирана АХ; P2 value – жени без АХ/ жени в отделните стадии на АХ; P3 value – жени в отделните стадии на АХ						

От проведенния корелационен анализ се установи отрицателна връзка на ДАН с T score и BMD на ниво лумбални прешлени и бедрена шийка (T score L1-L4  $r = -0.311$ ,  $p = 0.004$ ; BMD L1-L4  $r = -0.284$ ,  $p = 0.009$ ; T score Femoral Neck  $r = -0.219$ ,  $p = 0.045$ ; BMD Femoral Neck  $r = -0.232$ ,  $p = 0.034$ ). Тази зависимост се запазва след съобразяване на *възраст* (T score L1-L4  $r = -0.307$ ,  $p = 0.005$ ; BMD L1-L4  $r = -0.280$ ,  $p = 0.01$ ; T score Femoral Neck  $r = -0.213$ ,  $p = 0.05$ ; BMD Femoral Neck  $r = -0.226$ ,  $p = 0.04$ ), *ИТМ* (T score L1-L4  $r = -0.303$ ,  $p = 0.005$ ; BMD L1-L4  $r = -0.275$ ,  $p = 0.012$ ; T score Femoral Neck  $r = -0.208$ ,  $p = 0.05$ ; BMD Femoral Neck  $r = -0.221$ ,  $p = 0.04$ ) и *ОТ* (T score L1-L4  $r = -0.302$ ,  $p = 0.005$ ; BMD L1-L4  $r = -0.224$ ,  $p = 0.012$ ; T score Femoral Neck  $r = -0.206$ ,  $p = 0.06$ ; BMD Femoral Neck  $r = -0.220$ ,  $p = 0.046$ ). Сигнификантна остава само корелацията между КМП на ниво лумбални прешлени и ДАН след съобразяване на *давност на МП* (T score L1-L4  $r = -0.276$ ,  $p = 0.012$ ; BMD L1-L4  $r = -0.245$ ;  $p = 0.026$ ) и *ТТ* (T score L1-L4  $r = -0.280$ ,  $p = 0.01$ ; BMD L1-L4  $r = -0.250$ ,  $p = 0.023$ ).

При извършването на допълнителни анализи се установи, че наличието на АХ самостоятелно се явява независим рисков фактор за костното здраве при жените в постменопаузална възраст (OR = 2.14 (0.686–6.703);  $p = 0.015$ ). Тъй като е налице сигнификантна разлика във възрастта между лицата със и без АХ (съответно  $61.8 \pm 6.99$  г. спрямо  $57.76 \pm 6.62$  г.;  $p = 0.015$ ), както и в анализирания според КМП групи, допускаме, че установеното негативно влияние на АХ върху костното здраве е модулирано и от възрастта, което се потвърждава от изчисления по-висок кумулативен риск за костното здраве след съобразяване на възрастта (OR = 5.66 (0.839–6.462);  $p = 0.017$ ).

Средни стойности на T score и BMD бяха съобразени допълнително и с употребата на антихипертензивна терапия (фиг. 72 и табл. 13), която включва медикаменти от групата на тиазидните диуретици, ACEi, ARB, BB и/или Ca-антагонисти. Само две жени с остеопения получават бримков диуретик.



Фигура 72. Разпределение на приеманите антихипертензивни медикаменти в общата извадка



**Таблица 13.** Средни стойности на T score/BMD според приема на някои антихипертензивни медикаменти в анализираниите според КМП групи

		Здрави контроли			Остеопения			Остеопороза		
		L1-L4	Femoral Neck	Total Neck	L1-L4	Femoral Neck	Total Neck	L1-L4	Femoral Neck	Total Neck
		T score( $\pm$ SD)								
АСЕi или ARB	без	0.21	-0.64	0.04	-1.08	-1.67	-0.89	-2.30	-2.01	-1.25
	със	0.15	-0.38	0.45	-0.72	-1.41	-0.64	-2.42	-2.08	-1.49
	p	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Тиазид	без	0.19	-0.54	0.21	-1.02	-1.63	-0.89	-2.18	-1.93	-1.26
	със	0.16	-0.44	0.36	-0.73	-1.42	-0.55	-2.72	-2.28	-1.60
	p	> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
ВВ	без	0.02	-0.44	0.31	-1.13	-1.70	-0.96	-2.40	-2.10	-1.47
	със	0.42	-0.60	0.18	-0.65	-1.36	-0.54	-2.29	-1.94	-1.19
	p	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Са антагонист	без	0.16	-0.58	0.18	-0.97	-1.59	-0.82	-2.35	-2.08	-1.42
	със	0.18	-0.51	1.40	-0.60	-1.30	-0.47	-2.47	-1.70	-1.37
	p	> 0.05	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		BMD (g/cm <sup>2</sup> )								
АСЕi или ARB	без	1.21	0.95	1.01	1.05	0.81	0.89	0.88	0.76	0.85
	със	1.19	0.98	1.06	1.09	0.84	0.93	0.89	0.77	0.82
	p	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Тиазид	без	1.20	0.96	1.03	1.06	0.81	0.89	0.90	0.77	0.85
	със	1.19	0.97	1.05	1.09	0.83	0.93	0.85	0.76	0.81
	p	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05
ВВ	без	1.18	0.97	1.05	1.04	0.80	0.88	0.87	0.75	0.82
	със	1.23	0.95	1.03	1.10	0.84	0.94	0.91	0.80	0.86
	p	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Са антагонист	без	1.19	0.96	1.04	1.06	0.82	0.90	0.88	0.76	0.83
	със	1.24	1.11	1.19	1.11	0.85	0.95	0.88	0.81	0.89
	p	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

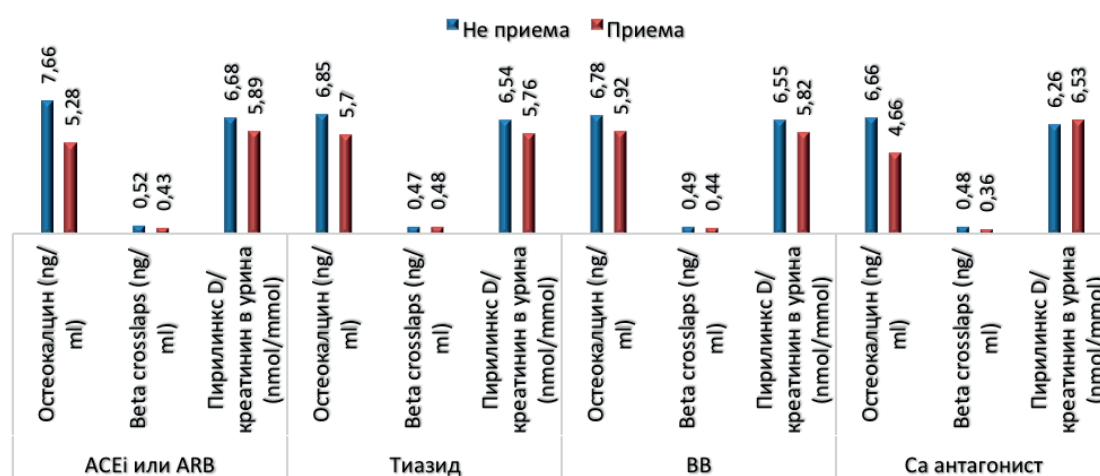
(mean; p value)

Анализът на данните показва по-добри параметри на КМП на ниво бедрена шийка и проксимален фемур при прием на АСЕi или ARB в групата на здравите контроли. В групата на пациентите с остеопения приемът на тези медикаменти се свързва с по-висока КМП както в областта на бедрото, така и на ниво лумбални прешлени. В групата на пациентите с остеопороза обаче не се установява положителен ефект. Аналогични резултати се наблюдават и според приема на тиазиден диуретик. От друга страна, приемът на ВВ се свързва положително само с КМП в лумбалната област при здрави контроли. При пациентите с остеопения и остеопороза се наблюдават по-добри параметри на КМП както на ниво лумбални прешлени, така и в облас-

тта на бедрения регион. Приемът на Са антагонист се свързва положително с КМП както на ниво лумбални прешлени, така и на ниво бедрена шийка и проксимален фемур при здравите контроли и при пациентите с остеопения. При пациентите с остеопороза се наблюдават по-добри параметри на КМП само в областта на бедрената шийка и проксималния фемур.

### Маркери на костния метаболизъм и артериална хипертония

Не беше намерена сигнификантна разлика между нивата на маркерите за костна обмяна според наличието на АХ или стадия ѝ. Освен това не бяха установени корелационни зависимости между маркерите за костна обмяна и стойностите на АН в общата извадка и в анализираниите според КМП групи. Сигнификантни разлики бяха намерени обаче в нивата на маркерите на костната обмяна след съобразяване на приема на антихипертензивни медикаменти при жените с остеопороза (фиг. 73).



**Фигура 73.** Сравнителен анализ на нивата на остеокалцин, Beta Crosslaps и пирилинкс D/креатинин в урина според приема на антихипертензивни медикаменти при жените с остеопороза

Резултатите от проведените анализи показват, че жените с остеопороза, които приемат разглежданите антихипертензивни медикаменти, имат сигнификантно по-ниски нива на ОС ( $p < 0.05$ ). Същата тенденция се запазва и за Beta Crosslaps при прием на ACEi или ARB, BB и/или Са-антагонист, както и за съотношението DPD/Cr при прием на ACEi или ARB, тиазиден диуретик и/или BB. Липсва обаче сигнификантна разлика ( $p > 0.05$ ) в нивата на Beta Crosslaps при приема на тиазиден диуретик и в съотношението DPD/Cr при прием на Са-антагонист.

### Фрактурен риск и артериална хипертония

При оценка на фрактурните рискове беше намерена съществена разлика както по отношение на 10-годишния риск за MOF, така и по отношение на 10-годишния риск за HF според наличието на АХ и стадията ѝ (табл.14).

**Таблица 14.** Средни стойности на риска от фрактури според наличието на АХ и стадия ѝ

Фрактурен риск	Без АХ	Стадий на АХ			P value
		Първи	Втори	Трети	
10-годишен риск за МОФ (%)	8.45 ± 3.65	9.58 ± 4.20	9.34 ± 4.39	13.70 ± 7.30	<b>0.026</b>
10-годишен риск за НФ (%)	1.23 ± 0.92	1.66 ± 2.34	1.58 ± 1.50	3.29 ± 3.44	<b>0.039</b>

(mean ± SD; p value)

След преизчисляване на фрактурния риск при отделянето на жените с новодиагностицирана (съответни нелекувана) АХ в отделна група се отчита най-нисък 10-годишен риск МОФ и 10-годишен риск НФ при лицата с I стадий АХ и при случаите без АХ, докато при жените с новодиагностицирана АХ фрактурните рискове са съпоставими с тези при III стадий АХ (табл.15).

**Таблица 15.** Средни стойности на риска от фрактури според наличието на АХ и стадия ѝ

Фрактурен риск	Без АХ	Новодиагностицирана АХ	Стадий на АХ			P value
			Първи	Втори	Трети	
10-годишен риск МОФ (%)	8.45 ± 3.65	12.4 ± 4.11	7.78 ± 3.28	9.34 ± 4.39	13.70 ± 7.30	0.008
10-годишен риск за НФ (%)	1.23 ± 0.92	3.16 ± 3.21	0.71 ± 0.78	1.58 ± 1.50	3.29 ± 3.44	0.003

(mean ± SD; p value)

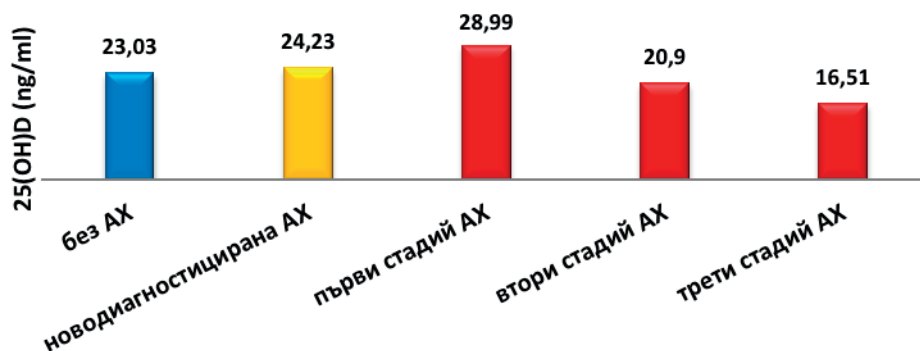
От проведения впоследствие корелационен анализ се установи положителна връзка на ДАН както с 10-годишния риск за МОФ ( $r = 0.252$ ;  $p = 0.021$ ), така и с 10-годишния риск за НФ ( $r = 0.282$ ;  $p = 0.009$ ). Тези зависимости се запазват за двата фрактурни риска след съобразяване на *възраст* ( $r = 0.272$ ;  $p = 0.013$  за МОФ и  $r = 0.285$ ;  $p = 0.009$  за НФ), *ТТ* ( $r = 0.224$ ;  $p = 0.042$  за МОФ и  $r = 0.251$ ;  $p = 0.022$  за НФ), *ИТМ* ( $r = 0.249$ ;  $p = 0.023$  за МОФ и  $r = 0.275$ ;  $p = 0.012$  за НФ) и *ОТ* ( $r = 0.245$ ;  $p = 0.025$  за МОФ и  $r = 0.274$ ;  $p = 0.012$  за НФ). След съобразяване на *давността на МП* положителна се запазва само корелацията между ДАН и 10-годишния риск за НФ ( $r = 0.235$ ;  $p = 0.033$ ). Не се установяват допълнителни разлики и зависимости между приема на отделните антихипертензивни медикаменти и фрактурния риск.

### Калциево-фосфорна обмяна и артериална хипертония

При съпоставка на серумните и уринните нива на Са и Р, както и на нивата на ПТХ според наличието на АХ и стадиите ѝ не бяха намерени сигнификантни разлики, включително и след съобразяване на приема на тиазид. От корелационните анализи на САН и ДАН с нивата на общия серумен Са, Са<sup>2+</sup>, калциурията и ПТХ също не се установиха зависимости. При изключване на пациентите, които приемат тиазид обаче, анализът на калциурията показва умерена положителна зависимост с АН ( $r = 0.363$ ;  $p = 0.022$ ), т.е. по-голяма загуба на калций с урината при по-високите стойности на АН.

От друга страна, корелационният анализ на серумните нива на Р с АН показва негативна зависимост ( $r = -0.300$ ;  $p < 0.05$ ), т.е. повишените нива на АН се свързват с по-ниски нива на серумния Р. Подобни резултати се установяват и по отношение на фосфатурията, но те не са статистически значими ( $r = -0.126$ ;  $p > 0.05$ ).

Допълнително беше намерена сигнификантна разлика ( $p = 0.022$ ) в нивата на 25(OH)D спрямо стадиите на АХ, като жените с III стадий АХ са със значително по-ниски нива спрямо лицата с новодиагностицирана АХ ( $p = 0.035$ ) и спрямо случаите с I стадий АХ ( $p = 0.002$ ) (фиг. 74). Въпреки това не се установи корелационна зависимост между нивата на витамина и стойностите на АН.

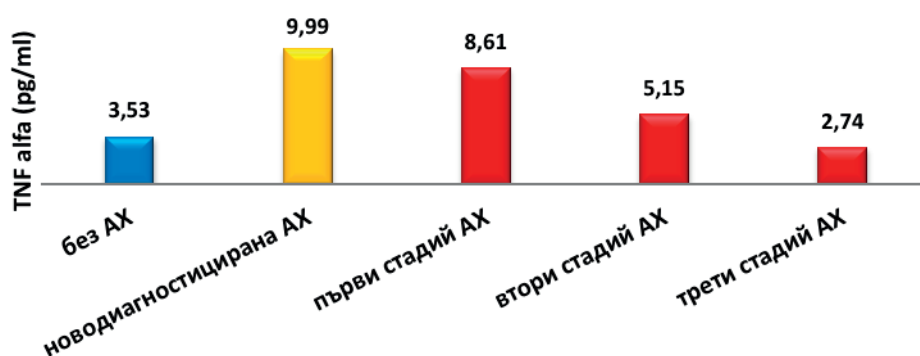


Фигура 74. Средни нива на 25(OH)D според наличието на АХ и нейните стадии

Отчетените значими разлики в нива на витамин D се установяват на фона и на намерена сигнификантна разлика в ИТМ ( $p = 0.02$ ) според наличието на АХ и стадиите ѝ (табл. 10).

### Връзка на артериалната хипертония с инфламаторните маркери

Не се доказва корелационна зависимост на САН и ДАН с проинфламаторния цитокин **TNF alfa**. При анализа на нивата на TNF alfa според наличието на АХ се установи обаче, че лицата, които имат АХ, са с повишени стойности на TNF alfa спрямо тези, които нямат АХ (съответно  $5.91 \pm 9.31$  pg/ml към  $3.53 \pm 4.38$  pg/ml,  $p > 0.05$ ), като жените с новодиагностицирана АХ са със сигнификантно по-високи нива на TNF alfa спрямо лицата без АХ ( $9.99 \pm 9.63$  pg/ml към  $3.53 \pm 4.38$  pg/ml,  $p = 0.017$ ). Допълнително се установи, че нивата на TNF alfa намаляват, макар и несигнификантно, с увеличаване на стадия на АХ, като в III стадий са по-ниски, отколкото в групата на лицата без АХ ( $p > 0.05$ ) (фиг. 75). Тези резултати предполагат, че върху нивата на TNF alfa оказват влияние допълнителни фактори, които са свързани с АХ. Поради това анализирахме връзката на антихипертензивното лечение с проинфламаторния маркер.



Фигура 75. Средни нива на TNF alfa според наличието на АХ и стадия ѝ

При сравняване на нивата на TNF alfa според използваните медикаменти се установи, че употребата на статин и ACEi/ARB се свързва със значително понижаване на стойностите на проинфламаторния цитокин ( $p < 0.001$ ) (фиг. 76).



**Фигура 76.** Средни нива на TNF alfa (pg/ml) според приема на някои медикаменти

При анализа на пациентите според стадия на АХ и приема на антихипертензивните медикаменти и статин се установи, че всички пациенти в III стадий АХ приемат АСЕi или ARB, а 70% приемат и статин ( $p < 0.001$ ), което би могло да обясни по-ниските нива на TNF alfa дори под тези на лицата без АХ (съответно  $2.74 \pm 7.35$  pg/ml към  $3.53 \pm 4.38$  pg/ml  $p > 0.05$ ). От друга страна, само 55% от лицата с I стадий АХ приемат АСЕi или ARB, а статин приема само една жена. В групата на II стадий АХ 77% от жените приемат АСЕi или ARB, а статин приемат само 10%.

Не бяха установени разлики и зависимости между CRP и стойностите на АН, наличието на АХ или стадия ѝ.

## Обсъждане

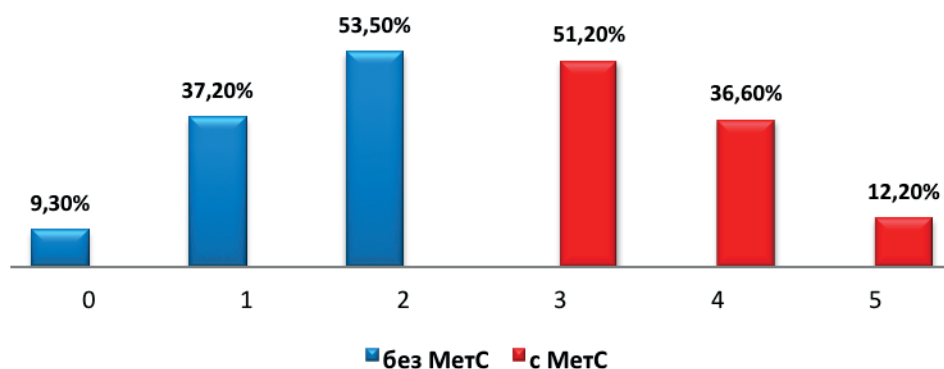
Съобразно получените резултати в настоящото проучване АН и АХ се очертават като допълнителни детерминанти на костното здраве в постменопаузална възраст. Нашите данни са съпоставими с резултатите от редица други клинични проучвания и метаанализи (214, 389, 395), но не се припокриват с извода на Hanley и съавт. (2003), че АХ се асоциира с увеличаване на костната маса, както и със заключението на Hijazi и съавт. (2020), които не установяват връзка между остеопорозата и АХ при възрастни жени в постменопаузална възраст. Намерената отрицателна корелация между ДАН и КМП, при установена положителна зависимост между ДАН и фрактурните рискове, съответства на резултатите на Jeon и съавт. (2011), докато други автори отчитат негативно влияние и на САН върху костното здраве (64). Освен това установихме, че не само по-високото ДАН, но и наличието на АХ, както и стадия ѝ биха могли да имат отношение към постменопаузалната остеопороза, тъй като при лицата без АХ и при тези с I стадий АХ, които провеждат медикаментозно лечение, се отчитат най-високи стойности на КМП на ниво лумбални прешлени и в областта на бедрения регион, както и най-ниски рискове от фрактури. От друга страна, при лицата с новодиагностицирана (съответно нелекувана) АХ и в групата на III стадий АХ се отчитат най-ниски стойности на КМП и най-високи фрактурни рискове. Тези резултати предполагат, че нелекуваната АХ се асоциира с влошени параметри на костния интегритет, което се наблюдава особено при жени в по-напреднала възраст и с по-голяма давност на МП. В допълнение на това нашите данни подкрепят твърденията за потенциални плеотропни ефекти на антихипертензивните медикаменти върху костта (124, 149). Установените по-добри показатели на КМП в различните скелетни региони в групата на здра-

вите контроли и сред жени с остеопения, които приемат ACEi/ARB, тиазиден диуретик, ВВ и/или Са-антагонист, повдигат въпроса за значението на посочените антихипертензивни медикаменти в превенцията и профилактиката на остеопорозата. От друга страна, липсата на подобни наблюдения в групата на жените с остеопороза, които приемат ACEi/ARB и/или тиазиден диуретик, предполага загуба на протективен ефект при настъпила остеопороза или негативно влияние на допълнителни фактори като напреднала възраст, по-голяма давност на МП или съпътстващи коморбидности. В допълнение на това установихме, че приемът на разглежданите антихипертензивни медикаменти в групата на пациентите с остеопороза е свързан с по-ниско ниво на костна обмяна.

Възможните патогенетични механизми, които се коментират по отношение на негативното влияние на по-високото АН и АХ върху костното здраве, са свързани с абнормни цитокинови нива, повишена активност на РААС на системно и локално ниво, отклонения в калциево-фосфорната обмяна, повишен симпатиков тонус, съдови смущения (98). В съответствие с това ние установихме по-високи серумни нива на TNF alfa при пациенти с АХ спрямо лица без АХ. От друга страна, открихме, че приемът на статин и ACEi или ARB се свързва със значително по-ниски нива на проинфламаторния цитокин. Освен това установихме, че стойностите на АН корелират позитивно със загубата на калций с урината и негативно със серумния Р. Установената положителна зависимост на калциурията с АН при изключване на пациентите, които приемат тиазиден диуретик, подкрепя един от възможните механизми, чрез който АХ влошава костното здраве, като насочва вниманието и към потенциалните ползи на тиазидните диуретици за костта (26, 316, 328). Тези данни са в съответствие с установената от Reid и съавт. (2000) по-ниска калциурия при жени в постменопаузална възраст, лекувани с тиазид, както и с резултатите на Sigurdsson и съавт. (2001), които установяват по-висока КМП при възрастни жени, приемащи такъв медикамент. Отрицателната връзка между нивата на серумния Р и АН може да се обясни с повишената симпатико-адренална активност при АХ, тъй като катехоламините водят до нетна промяна на фосфора, като го насочват от извънклетъчното към вътреклетъчното пространство (46). От друга страна, ние установихме по-висока костна плътност на фона на прием на ВВ и Са-антагонист, вероятно поради намаляване на симпатиковия тонус и понижаване на съдовата резистентност от тези медикаменти. В подкрепа на нашите резултати са данните на Pasco и съавт. (2004), които отчитат увеличаване на КМП при жени на възраст > 50 г., приемащи ВВ. Литературните данни за влиянието на Са-антагонисти върху костното здраве са ограничени и неубедителни, но се обсъждат и директни ефекти на този клас медикаменти на ниво остеокласти и остеобласти (129, 196, 360).

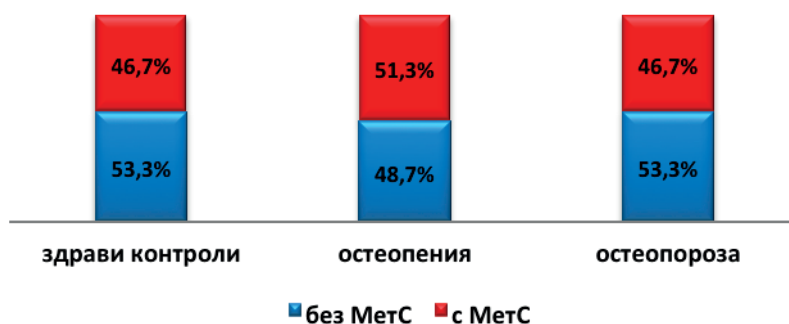
## **8. Оценка и анализ на връзката на метаболитния синдром с костното здраве**

В общата извадка без MetC са 51.2% от случаите, докато лицата с MetC са 48.8%. В групата с MetC преобладават лицата с изявиени 3 компонента на синдрома (51.2%), докато пациентите с разгърнат MetC са 12.2%. От друга страна, в групата без MetC 53.5% от случаите са с 2 компонента на синдрома (фиг. 77).



**Фигура 77.** Разпределение според броя на компонентите на метаболитния синдром в общата извадка

Разпределението на MetC в анализираниите според КМП групи не показва сигнификантна разлика, като около половината от здравите контроли и от лицата с остеопения и остеопороза са с MetC (фиг. 78).



**Фигура 78.** Разпределение според наличието на метаболитния синдром в анализираниите съобразно КМП групи

От направения сравнителен анализ очаквано се отчете сигнификантна разлика в стойностите на компонентите на синдрома между пациентите със и без MetC (табл. 16).

**Таблица 16.** Сравнителен анализ на компонентите на метаболитния синдром в групите според наличието или липсата на синдрома

Показател		с MetC	без MetC	P value
ОТ (см)	mean ± SD	95.36 ± 10.87	86.86 ± 10.39	< 0.001
	> 80 см.	97.6 %	67.4 %	
АН (mmHg)	≥ 130/85	97.6 %	39.5 %	< 0.001
	<130/85	2.4 %	60.5%	
САН (mmHg)	mean ± SD	128.78 ± 11.82	119.42 ± 9.35	< 0.001
ДАН (mmHg)	mean ± SD	79.27 ± 8.33	75.46 ± 6.97	0.026
TG (mmol/l)	mean ± SD	1.42 ± 0.57	0.94 ± 0.27	< 0.001
	< 1.7 mmol/l	65.9 %	100 %	
HDL-C (mmol/l)	mean ± SD	1.57 ± 0.40	1.78 ± 0.36	0.015
	> 1.3 mmol/l	70.7%	95.3%	
КГ на гладно (mmol/l)	mean ± SD	5.91 ± 0.59	5.33 ± 0.36	<0.001

Отчетоха се сигнификантни разлики и в някои допълнителни антропометрични, метаболитни и инфламаторни параметри между пациентите със и без MetC (табл.17).

**Таблица 17.** Сравнителен анализ на антропометрични, метаболитни, инфламаторни и хормонални параметри според наличието или липсата на метаболитен синдром

Показател		с MetC	без MetC	P value
Възраст (г.)	mean ± SD	61.26 ± 6.51	59.83 ± 7.57	0.357
Давност на менопаузата (г.)	mean ± SD	11.53 ± 6.67	11.12 ± 6.73	0.781
ИТМ (kg/m <sup>2</sup> )	mean ± SD	28.64 ± 4.58	25.42 ± 2.76	<b>&lt; 0.001</b>
	> 25 kg/m <sup>2</sup>	80.5%	58.1%	<b>0.023</b>
Телесно тегло (kg)	mean ± SD	72.51 ± 12.45	65.91 ± 9.19	<b>0.007</b>
Тютюнопушене	да	34.1%	25.6%	0.268
КГ на 120 мин от ОГТТ (mmol/l)	mean ± SD	6.46 ± 2.25	5.61 ± 1.11	<b>0.030</b>
Инсулин изходно (μIU/ml)	mean ± SD	10.16 ± 5.95	7.23 ± 3.77	<b>0.008</b>
Инсулин на 120 мин (μIU/ml)	mean ± SD	62.28 ± 44.68	43.98 ± 21.62	<b>0.018</b>
НОМА index	mean ± SD	2.68 ± 1.63	1.73 ± 0.96	<b>0.002</b>
	> 2	61.0%	32.6%	<b>0.008</b>
ТС (mmol/l)	mean ± SD	5.72 ± 1.28	5.69 ± 0.89	0.889
	> 5.18	65.9%	67.4%	0.530
LDL-C (mmol/l)	mean ± SD	3.5 ± 1.18	3.5 ± 0.79	0.989
	> 2.6	78.0%	90.7%	0.096
Витамин D (ng/ml)	mean ± SD	20.56 ± 7.12	24.09 ± 10.53	0.078
CRP (mg/l)	mean ± SD	5.22 ± 6.44	2.71 ± 5.40	<b>0.05</b>
TNF alfa (pg/ml)	mean ± SD	4.01 ± 5.58	6.99 ± 10.35	0.132
ПК (mcmol/l)	mean ± SD	293.26 ± 74.81	274.63	0.242
Общ серумен Са (mmol/l)	mean ± SD	2.42 ± 0.10	2.42 ± 0.09	0.885
Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	mean ± SD	1.18 ± 0.08	1.18 ± 0.07	0.799
Калциурия (mmol/24ч)	mean ± SD	3.53 ± 3.03	3.23 ± 2.44	0.609
Серумен Р (mmol/l)	mean ± SD	1.16 ± 0.15	1.18 ± 0.13	0.655
Фасфатурия (mmol/24ч)	mean ± SD	20.17 ± 16.68	20.42 ± 13.91	0.943
ПТХ (pg/ml)	mean ± SD	51.42 ± 20.26	50.45 ± 16.78	0.812
ТСХ (μIU/ml)	mean ± SD	1.63 ± 0.78	1.84 ± 1.33	0.377

Резултатите от сравнителния анализ на T score и BMD според наличието и липсата на MetC показаха тенденция към по-високи индекси за костна плътност при жените с MetC, като статистически значима разлика се доказва по отношение на КМП на ниво Total Neck и при двата индекса за костна плътност (табл. 18).

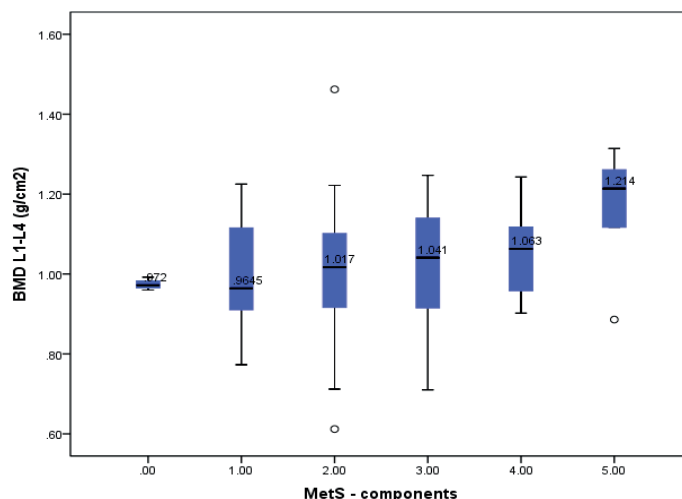


**Таблица 18.** Сравнителен анализ на T score и BMD според наличието на метаболитен синдром

Скелетен регион	T score ( $\pm$ SD)			BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )		
	с MetC	без MetC	p	с MetC	без MetC	p
L1	$-1.32 \pm 1.05$	$-1.69 \pm 1.17$	0.129	$0.97 \pm 0.13$	$0.93 \pm 0.14$	0.144
L2	$-1.46 \pm 1.33$	$-1.82 \pm 1.33$	0.229	$1.02 \pm 0.16$	$0.98 \pm 0.16$	0.238
L3	$-0.82 \pm 1.40$	$-1.27 \pm 1.40$	0.146	$1.10 \pm 0.17$	$1.05 \pm 0.17$	0.163
L4	$-0.83 \pm 1.55$	$-1.38 \pm 1.50$	0.098	$1.10 \pm 0.19$	$1.04 \pm 0.18$	0.111
L1–L4	$-1.06 \pm 1.24$	$-1.41 \pm 1.26$	0.202	$1.05 \pm 0.15$	$1.00 \pm 0.15$	0.132
Femoral Neck	$-1.44 \pm 0.86$	$-1.64 \pm 0.75$	0.252	$0.84 \pm 0.12$	$0.82 \pm 0.11$	0.494
Upper Neck	$-1.33 \pm 1.03$	$-1.49 \pm 0.83$	0.452	$0.66 \pm 0.12$	$0.64 \pm 0.10$	0.452
Lower Neck	–	–	–	$1.01 \pm 0.13$	$0.97 \pm 0.12$	0.155
Ward's triangle	$-1.99 \pm 0.98$	$-2.08 \pm 0.86$	0.542	$0.65 \pm 0.13$	$0.64 \pm 0.11$	0.645
Trochanter	<b><math>-0.66 \pm 0.99</math></b>	<b><math>-1.12 \pm 0.93</math></b>	<b>0.029</b>	<b><math>0.77 \pm 0.11</math></b>	<b><math>0.72 \pm 0.11</math></b>	<b>0.033</b>
Shaft	–	–	–	$1.09 \pm 0.23$	$1.05 \pm 0.14$	0.378
Total Neck	<b><math>-0.60 \pm 0.99</math></b>	<b><math>-1.01 \pm 0.91</math></b>	<b>0.05</b>	<b><math>0.93 \pm 0.13</math></b>	<b><math>0.88 \pm 0.11</math></b>	<b>0.05</b>

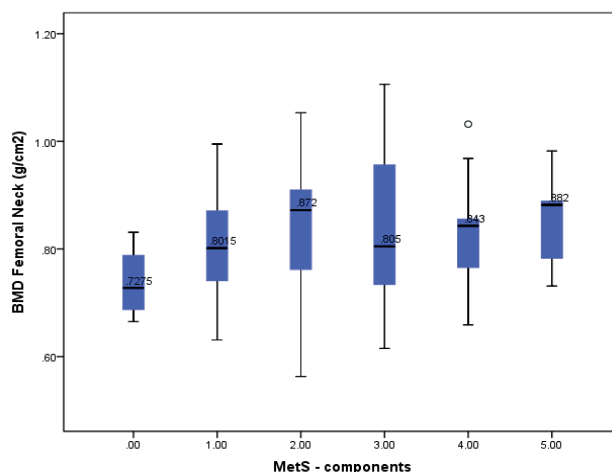
(mean  $\pm$  SD; p value)

При анализа на КМП според броя на изявените компоненти на MetC се установява тенденция за повишаване на костната маса на ниво лумбални прешлени с увеличаване на броя на компонентите на синдрома, като при жените с 5 компонента се отчитат най-високи резултати (фиг. 79). Разликите обаче не достигат статистическа значимост.

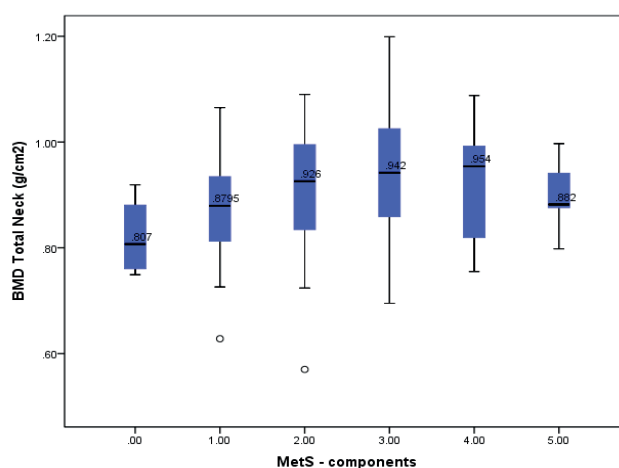


**Фигура 79.** Сравнителен анализ на BMD на ниво лумбални прешлени според броя на компонентите на метаболитния синдром

На ниво Femoral Neck се отчита тенденция за намаляване на КМП при изява на MetC и последващо несигнификантно повишаване на костната маса при разгръщане на синдрома (фиг. 80). На ниво Total Neck тенденцията за повишаване на КМП се запазва до изявата на 4 компонента на синдрома (фиг. 81).

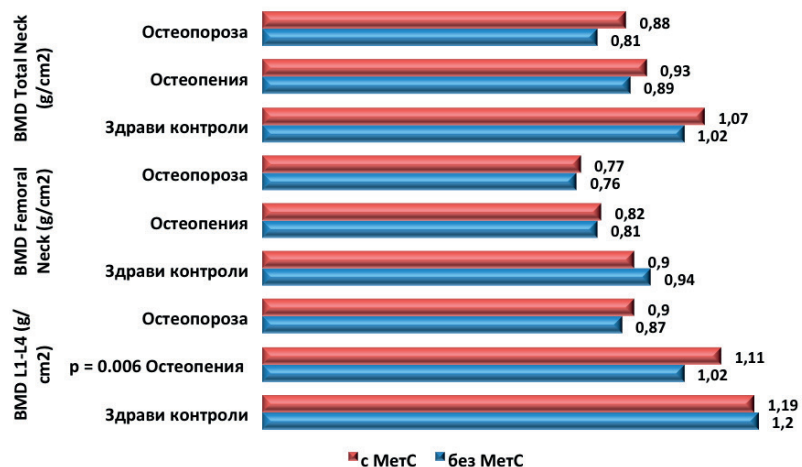


**Фигура 80.** Сравнителен анализ на BMD на ниво Femoral Neck според броя на компонентите на метаболитния синдром



**Фигура 81.** Сравнителен анализ на BMD на ниво Total Neck според броя на компонентите на метаболитния синдром

От анализа на костната плътност между анализираниите според КМП групи се установи, че при жените с остеопения и MetC има сигнификантно по-висока КМП на ниво лумбални прешлени ( $p = 0.006$ ) спрямо лицата в същата група, но без MetC (фиг. 82). При здравите контроли и случаите с остеопороза разликите не достигат статистическа значимост.



**Фигура 82.** Средни стойности на BMD в анализираниите според КМП групи съобразно наличието или липсата на метаболитен синдром

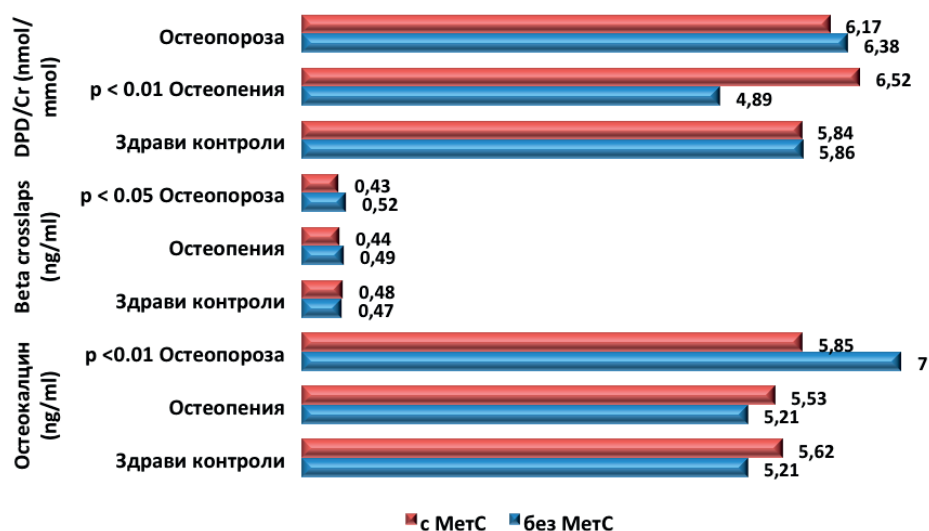
По отношение на нивата на маркерите на костната обмяна не бяха установени сигнификантни разлики между лицата със и без MetC в общата извадка (табл. 19).

**Таблица 19.** Сравнителен анализ на маркерите на костната обмяна според наличието или липсата на метаболитен синдром

Маркер на костна обмяна	с MetC	без MetC	p value
Остеокалцин (ng/ml)	5.66 ± 2.00	5.97 ± 2.89	p > 0.05
Beta Crosslaps (ng/ml)	0.45 ± 0.13	0.50 ± 0.19	p > 0.05
DPD/Cr (nmol/mmol)	6.29 ± 1.83	5.63 ± 2.33	p > 0.05

(mean ± SD; p value)

Не бяха намерени последователни зависимости и спрямо броя на компонентите на MetC, но се установиха някои различия в анализираниите според КМП групи. При жените с остеопороза и MetC отчетохме сигнификантно по-ниски стойности на ОС ( $p < 0.01$ ) и Beta Crosslaps ( $p < 0.05$ ) спрямо пациентите в същата група, но без MetC. При анализа на съотношението DPD/Cr се установи значителна по-високо ниво при лицата с остеопения и MetC ( $p < 0.01$ ) спрямо жените в същата група, но без MetC. В групата на пациентите с остеопороза разликата е несигнификантна, което свързваме с по-ниска гломерулна филтрация на фона на по-нисък ИТМ и по-напреднала възраст на лицата в тази група (фиг. 83).



**Фигура 83.** Средни стойности на маркерите на костната обмяна в изследваната според КМП група съобразно наличието или липсата на метаболитен синдром

Не се установява сигнификантна разлика в 10-годишния риск за MOF ( $9.83 \pm 4.57\%$  към  $9.45 \pm 4.97\%$ ) и в 10-годишния риск за HF ( $1.77 \pm 1.99\%$  към  $1.62 \pm 1.95\%$ ) според наличието на MetC в общата извадка и в анализираниите според КМП групи. Не бяха намерени последователни зависимости и спрямо броя на компонентите на MetC.

От сравнителния анализ на корелационните зависимости между компонентите на MetC и анализираниите костни показатели при лица със и без MetC в общата извадка се отчетоха някои различия (табл. 20).

При жените с MetC по-голямата *OT* се свързва с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени и в бедрения регион, независимо от позитивната корелация с уринния маркер

за костна резорбция DPD/Cr. По-високите нива на *TG* също се свързват с по-висока КМП, но само в областта на лумбалните прешлени, както и с по-високо ниво на съотношението DPD/Cr. От друга страна, *ДАН* корелира негативно с КМП на ниво лумбални прешлени и на ниво бедрена шийка. По-високите стойности на ДАН се свързват и с по-високи фрактурни рискове. Освен това и нивата на *HDL-C* корелират негативно с КМП на ниво лумбални прешлени, но по-високите нива на липидния показател се свързват с по-ниско ниво на маркера за костна резорбция DPD/Cr. Отчете се допълнително позитивна корелация между *КГ на гладно* и 10-годишния риск за MOF.

При жените без MetC единствено по-голямата *OT* се свързва с по-висока КМП, при това само в областта на бедрения регион, но липсва корелация с маркерите за костна обмяна и с фрактурните рискове. От друга страна, по-високите стойности на *ДАН* се свързват с по-ниска КМП на ниво лумбални прешлени и с по-високи стойности на серумния маркер за костна резорбция Beta CrossLaps, но липсва корелация с фрактурните рискове. Освен това по-високите стойности на *HDL-C* и *КГ на гладно* се свързват с по-ниски нива на маркера за костно формиране OC.

**Таблица 20.** Сравнителен анализ на корелационните зависимости между компонентите на синдрома и анализираният костни показатели съобразно наличието или липсата на метаболитен синдром

Компонент на MetC	Костен показател	с MetC	без MetC
OT (cm)	T score L1-L4 BMD L1-L4	<b>r = 0.281; p = 0.037</b> <b>r = 0.282; p = 0.037</b>	r = 0.162; p > 0.05 r = 0.162; p > 0.05
	T score Femoral Neck BMD Femoral Neck	<b>r = 0.285; p = 0.036</b> <b>r = 0.275; p = 0.041</b>	<b>r = 0.271; p = 0.039</b> <b>r = 0.404; p = 0.004</b>
	T score Total Neck BMD Total Neck	<b>r = 0.302; p = 0.027</b> <b>r = 0.307; p = 0.025</b>	<b>r = 0.394; p = 0.004</b> <b>r = 0.394; p = 0.004</b>
	DPD/Cr	<b>r = 0.363; p = 0.01</b>	r = 0.145; p > 0.05
САН (mmHg)	T score L1-L4 BMD L1-L4	r = -0.126; p > 0.05 r = -0.127; p > 0.05	r = -0.228; p = 0.071 <b>r = -0.257; p = 0.048</b>
	ДАН (mmHg)	<b>r = -0.377; p = 0.008</b> <b>r = -0.384; p = 0.007</b>	<b>r = -0.343; p = 0.012</b> <b>r = -0.295; p = 0.028</b>
ДАН (mmHg)	T score Femoral Neck BMD Femoral Neck	<b>r = -0.299; p = 0.029</b> <b>r = -0.308; p = 0.025</b>	r = -0.209; p > 0.05 r = -0.197; p > 0.05
	Beta Crosslaps	r = 0.109; p > 0.05	<b>r = 0.265; p = 0.043</b>
	MOF	<b>r = 0.402; p = 0.005</b>	r = 0.096; p > 0.05
	HF	<b>r = 0.411; p = 0.004</b>	r = 0.134; p > 0.05
	TG (mmol/l)	T score L1-L4 BMD L1-L4	<b>r = 0.302; p = 0.028</b> <b>r = 0.306; p = 0.026</b>
HDL (mmol/l)	DPD/Cr	<b>r = 0.291; p = 0.032</b>	r = -0.186; p > 0.05
	T score L1-L4 BMD L1-L4	<b>r = -0.285; p = 0.036</b> <b>r = -0.291; p = 0.033</b>	r = -0.086; p > 0.05 r = -0.081; p > 0.05
	OC	r = -0.092; p > 0.05	<b>r = -0.295; p = 0.027</b>
	DPD/Cr	<b>r = -0.358; p = 0.011</b>	r = -0.071; p > 0.05
КГ на гладно (mmol/l)	OC	r = -0.059; p > 0.05	<b>r = -0.356; p = 0.019</b>
	MOF	<b>r = 0.303; p = 0.027</b>	r = 0.089; p > 0.05

(r correlation; p value)

Последващият мултирегресионен стъпков анализ между компонентите на **MetC** и анализираниите костни показатели показва, че при лицата с **MetC** по-високите стойности на **ДАН** се свързват независимо от останалите компоненти на синдрома с по-ниска КМП на ниво лумбални прешлени (за T score L1-L4  $\beta = -0.377$ ,  $p = 0.015$ , за BMD L1-L4  $\beta = -0.384$ ,  $p = 0.013$ ) и с по-високи фрактурни рискове (за MOF  $\beta = 0.402$ ,  $p = 0.009$ , за HF  $\beta = 0.411$ ,  $p = 0.008$ ). От друга страна, независимата позитивна връзка на **OT** със съотношението **DPD/Cr** ( $\beta = 0.310$ ,  $p = 0.04$ ) и независимата негативна връзка на **HDL-C** със съотношението **DPD/Cr** ( $\beta = -0.304$ ,  $p = 0.043$ ) губят своята значимост след съобразяване на **eGFR**.

От мултирегресионния стъпков анализ между компонентите на **MetC** и анализираниите костни показатели при лицата **без MetC** се установява, че по-високите стойности на **ДАН** също се свързват независимо с по-ниски стойности на КМП на ниво лумбални прешлени (за BMD L1-L4  $\beta = -0.343$ ,  $p = 0.024$ ), а по-голямата **OT** се асоциира с по-висока КМП в бедрения регион (за BMD Total Neck  $\beta = 0.394$ ,  $p = 0.009$ ; за BMD Femoral Neck  $\beta = 0.404$ ,  $p = 0.007$ ). От друга страна, по-високата **КГ на гладно** се свързва с по-ниско ниво на маркера за костно формиране **OC** ( $\beta = -0.356$ ,  $p = 0.019$ ).

Поради установените допълнително сигнификантни разлики в **ИТМ**, **ТТ**, **КГ на 120 мин** от **ОГТТ**, **инсулин на гладно** и на **120 мин** от **ОГТТ**, **НОМА index** и **CRP** между лицата с и без **MetC** се проведе и последващ сравнителен анализ на корелационните зависимости между посочените клинично-лабораторни параметри и анализираниите костни показатели при лица със и без **MetC** (табл. 21).

От проведените допълнителни корелационни анализи се установява, че при жените с **MetC** по-високото **ТТ** се свързва с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени и в бедрения регион, както и с по-ниски фрактурни рискове, независимо от негативната корелация с маркера за костно формиране **OC** и позитивната корелация с уринния маркер за костна резорбция **DPD/Cr**. Освен това по-високият **ИТМ** се асоциира с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени, както и с по-ниски фрактурни рискове на фона на негативна корелация със серумния маркер за костна резорбция **Beta Crosslaps**. От друга страна, по-високите нива на **инсулин на 120 мин** от **ОГТТ** се свързват с по-ниска КМП на ниво бедрена шийка и с по-високи фрактурни рискове. Отчетете се допълнително позитивна корелация между **КГ на 120 мин** от **ОГТТ** и 10-годишния риск за **MOF**.

При жените **без MetC** по-високото **ТТ** също се свързва с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени и в бедрения регион, както и с по-нисък 10-годишен риск за **HF**, независимо от липсата на корелация с маркерите за костна обмяна. По-високият **ИТМ** се асоциира с по-висока КМП в областта на **Femoral Neck** и **Total Neck**, независимо от позитивната корелация с маркера за костна резорбция **DPD/Cr**, като липсва зависимост с фрактурните рискове. Освен това по-високите стойности на **инсулина на гладно** и **НОМА index** при лицата без **MetC** се свързват с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени и в бедрения регион, както и с по-ниски фрактурни рискове, независимо от липсата на корелации с маркерите за костна обмяна. За разлика от жените с **MetC** обаче по-високите стойности на **инсулина на 120 мин** от **ОГТТ** при лицата без **MetC** се свързват с по-нисък 10-годишен риск за **MOF**. Отчетете се допълнително позитивна корелация между **КГ на 120 мин** от **ОГТТ** и двата фрактурни риска.

**Таблица 21.** Сравнителен анализ на корелационните зависимости между някои допълнителни клинично-лабораторни параметри и анализираниите костни показатели съобразно наличието или липсата на метаболитен синдром

Костен показател	Клинично-лабораторен показател	с MetC	Клинично-лабораторен показател	без MetC
T score L1-L4 / BMD L1-L4	ИТМ	$r = 0.338; p = 0.015$ $r = 0.341; p = 0.015$	Инсулин 0 мин НОМА Тегло	$r = 0.351; p = 0.01$ $r = 0.381; p = 0.006$ $r = 0.363; p = 0.008$ $r = 0.392; p = 0.05$ $r = 0.417; p = 0.003$ $r = 0.459; p = 0.001$
	Тегло	$r = 0.401; p = 0.005$ $r = 0.403; p = 0.005$		
T score Femoral Neck/ BMD Femoral Neck	Инсулин 120 мин	$r = -0.280; p = 0.038$ $r = -0.286; p = 0.035$	Инсулин 0 мин	$r = 0.419; p = 0.003$ $r = 0.460; p = 0.009$
	Тегло	$r = 0.268; p = 0.045$ $r = 0.259; p = 0.005$	НОМА	$r = 0.430; p = 0.002$ $r = 0.374; p = 0.009$
			ИТМ	$r = 0.277; p = 0.036$ $r = 0.399; p = 0.004$
			Тегло	$r = 0.519; p < 0.001$ $r = 0.622; p < 0.001$
T score Total Neck/ BMD Total Neck	Тегло	$r = 0.330; p = 0.018$ $r = 0.327; p = 0.019$	Инсулин 0 мин	$r = 0.426; p = 0.002$ $r = 0.425; p = 0.002$
			НОМА	$r = 0.433; p = 0.001$ $r = 0.444; p = 0.001$
			ИТМ	$r = 0.395; p = 0.004$ $r = 0.403; p = 0.004$
			Тегло	$r = 0.564; p < 0.001$ $r = 0.569; p < 0.001$
OC	Тегло	$r = -0.279; p = 0.039$	-	-
Beta CrossLaps	ИТМ	$r = -0.264; p = 0.048$	-	-
DPD/Cr	Инсулин 0 мин	$r = 0.365; p = 0.01$	ИТМ	$r = 0.275; p = 0.037$
	НОМА	$r = 0.384; p = 0.007$		
	Тегло	$r = 0.262; p = 0.049$		
MOF	КГ 120 мин	$r = 0.293; p = 0.032$	Инсулин 0 мин	$r = -0.426; p = 0.002$
	Инсулин 120 мин	$r = 0.326; p = 0.019$	НОМА	$r = -0.394; p = 0.004$
	ИТМ	$r = -0.276; p = 0.04$	КГ 120 мин	$r = 0.263; p = 0.044$
	Тегло	$r = -0.367; p = 0.009$	Инсулин 120 мин	$r = -0.257; p = 0.048$
HF	Инсулин 120 мин	$r = 0.298; p = 0.029$	Инсулин 0 мин	$r = -0.382; p = 0.006$
	ИТМ	$r = -0.317; p = 0.022$	НОМА	$r = -0.352; p = 0.01$
	Тегло	$r = -0.357; p = 0.011$	КГ 120 мин	$r = 0.297; p = 0.027$
			Тегло	$r = -0.422; p = 0.002$

(r correlation; p value)

За да определим независимите връзки на костния интегритет с компонентите на MetC и анализираниите допълнително клинично-лабораторни параметри, проведехме последващ мулти-регресионен стъпков анализ (табл. 22).

**Таблица 22.** Многофакторен анализ на зависимостите между компонентите на синдрома и някои допълнителни клинично-лабораторни параметри с анализираниите костни показатели съобразно наличието или липсата на метаболитен синдром

Костен показател	Клинично-лабораторен показател	с MetC	Клинично-лабораторен показател	без MetC
T score L1-L4 / BMD L1-L4	Тегло	$\beta = 0.391$ ; $p = 0.009$ / $\beta = 0.392$ ; $p = 0.008$	Тегло	$\beta = 0.760$ ; $p < 0.001$ / $\beta = 0.849$ ; $p < 0.001$
			ДАН	$\beta = -0.393$ ; $p = 0.04$ / $\beta = -0.351$ ; $p = 0.008$
	TG	$\beta = 0.287$ ; $p = 0.049$ / $\beta = 0.292$ ; $p = 0.045$	Талия	$\beta = -0.473$ ; $p = 0.021$ / $\beta = -0.533$ ; $p = 0.008$
T score Femoral Neck/ BMD Femoral Neck	-	-	Тегло	$\beta = 0.419$ ; $p = 0.004$ / $\beta = 0.622$ ; $p < 0.001$
			НОМА	$\beta = 0.281$ ; $p = 0.047$ / $\beta = 0.374$ ; $p = 0.007$
T score Total Neck / BMD Total Neck	Тегло	$\beta = 0.330$ ; $p = 0.035$ / $\beta = 0.327$ ; $p = 0.037$	Тегло	$\beta = 0.466$ ; $p = 0.001$ / $\beta = 0.471$ ; $p = 0.001$
			НОМА	$\beta = 0.278$ ; $p = 0.042$ / $\beta = 0.277$ ; $p = 0.042$
OC	-	-	КГ на гладно	$\beta = -0.356$ ; $p = 0.019$
Beta CrossLaps	-	-	-	-
DPD/Cr	eGFR	$\beta = 0.404$ ; $p = 0.009$	eGFR	$\beta = 0.355$ ; $p = 0.028$
MOF	ДАН	$\beta = 0.382$ ; $p = 0.01$	Инсулин 0мин	$\beta = -0.426$ ; $p = 0.04$
	Инсулин 120мин	$\beta = 0.303$ ; $p = 0.039$		
HF	ДАН	$\beta = 0.411$ ; $p = 0.008$	Тегло	$\beta = -0.882$ ; $p < 0.001$
			ИТМ	$\beta = 0.570$ ; $p = 0.003$
			HDL-C	$\beta = -0.308$ ; $p = 0.011$
			КГ 120 мин	$\beta = 0.426$ ; $p = 0.001$
			Инсулин 120 мин	$\beta = -0.353$ ; $p = 0.006$
	ДАН	$\beta = 0.278$ ; $p = 0.019$		

( $\beta$ -standardized coefficient;  $p$  value)

Резултатите при лицата с MetC показват, че по-високото *TT* се свързва с по-висока КМП на ниво лумбални прешлени и проксимален фемур, а по-високите нива на *TG* се свързват с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени. Липсват обаче зависимости с маркерите за костна обмяна и фрактурните рискове. Освен това не се установяват зависимости на КМП,

маркерите за костна обмяна и фрактурните рискове с ИТМ и ОТ. От друга страна, по-високите стойности на ДАН се свързват с по-високи фрактурни рискове, а по-високите стойности на инсулина на 120 мин се свързват с по-висок 10-годишен риск за МОФ. Последващите изчисления показват, че повишеното ДАН увеличава с 16.9% 10-годишния риск за НФ, а комбинацията от повишено ДАН и по-висок инсулин на 120 мин от ОГТТ увеличава с 25.2% 10-годишния риск за МОФ. При включване в многофакторния анализ на възрастта и давността на МП се отчита допълнителна негативна зависимост на НОМА index с КМП на ниво лумбални прешлени ( $\beta = -0.288$ ;  $p = 0.049$ ) и позитивна зависимост на 10-годишен риск за МОФ с КГ на гладно ( $\beta = 0.341$ ;  $p = 0.005$ ), независимо от негативната връзка на ТТ с фрактурния риск ( $\beta = -0.264$ ;  $p = 0.028$ ). От друга страна, давността на МП остава независимо свързана с по-ниска КМП и по-високи фрактурни рискове.

При лицата **без MetС** се установява, че по-високото ТТ се свързва с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени и в бедрения регион, както и с по-нисък 10-годишен риск за НФ, независимо от липсата на зависимост с маркерите за костната обмяна. Прави впечатление, че позитивната връзка на КМП и ТТ е по-силна при лицата без MetС спрямо тези с MetС. От друга страна, по-голямата ОТ при лицата без MetС се свързва с по-ниска КМП на ниво лумбални прешлени, а по-високият ИТМ се свързва с по-висок 10-годишен риск за НФ. Освен това и по-високите стойности на ДАН се свързват с по-ниска КМП на ниво лумбални прешлени и с по-висок 10-годишен риск за НФ, докато по-високите нива на HDL-C се свързват с по-нисък 10-годишен риск за НФ. Отчете се обаче позитивна зависимост между НОМА index и КМП в бедрения регион и по-нисък 10-годишен риск за МОФ при по-високи нива на инсулин на гладно, както и по-нисък 10-годишен риск за НФ при по-високи нива на инсулин на 120 мин от ОГТТ, но не се намери зависимост на нивата на инсулина и НОМА index с маркерите на костната обмяна. От друга страна, по-високата КГ на гладно се свързва с по-ниско ниво на маркера за костно формиране ОС, а по-високата КГ на 120 мин от ОГТТ се свързва с по-висок 10-годишен риск за НФ. Тези резултати предполагат негативна връзка на костния интегритет с по-високите нива на КГ при лица без ЗД, но насочват допълнително вниманието и към връзката на ОС с глюкозната хомеостаза. При включване в многофакторния анализ на възрастта и давността на МП се отчита допълнителна негативна зависимост на НОМА index с 10-годишен риск за МОФ ( $\beta = -0.296$ ;  $p = 0.009$ ), независимо от позитивната връзка на възрастта с фрактурните рискове. Възрастта се свързва освен това позитивно със съотношението DPD/Cr ( $\beta = 0.321$ ;  $p = 0.043$ ), независимо от eGFR.

## Обсъждане

Нашите резултати показват, че жените в постменопаузална възраст с **MetС** имат по-висока костна маса на ниво проксимален фемур спрямо случаите без MetС. Допълнително установихме и по-висока КМП на ниво лумбални прешлени при жени с остеопения и MetС спрямо лицата в същата група, но без MetС. От друга страна, намерихме по-ниско ниво на костна обмяна при жени с остеопороза и MetС спрямо лицата в същата група, но без MetС. Въпреки това между общата група с MetС и тази без MetС не отчитаме разлики в маркерите на костната обмяна и фрактурните рискове.

Независимо от установените положителни корелации на T score и BMD в различните скелетни региони с **ОТ** не приемаме, че свързаното с MetС висцерално затлъстяване е позитивно асоциирано с КМП. Все пак от многофакторните анализи става ясно, че отчетените



позитивни зависимости между костната маса и ОТ се определят от по-високото ТТ и вероятно от свързаното с него по-голямо механично натоварване на скелета. Освен това ТТ и ИТМ, но не и ОТ при MetC, корелират негативно с фрактурните рискове, въпреки установените негативни корелации на ТТ с ОС и на ИТМ с Beta Crosslaps. Резултатите от настоящото проучване показват допълнително, че и по-високите нива на TG се асоциират с по-висока КМП на ниво лумбални прешлени, независимо от останалите компоненти на синдрома и съпътстващите го антропометрични и метаболитни промени. Освен това по-ниските нива на HDL-C се асоциират с по-висока КМП на ниво лумбални прешлени, но тази връзка губи своята значимост след съобразяване на останалите компоненти на синдрома и съпътстващите го антропометрични и метаболитни промени. И при двата липидни показателя обаче не отчитаме сигнификантни независими зависимости с маркерите на костната обмяна и с фрактурните рискове, което повдига въпроса за връзката между костната микроархитектоника и тези липидни параметри. От друга страна, по-високото ДАН се свързва независимо от останалите компоненти на синдрома с по-ниска КМП в различните скелетни региони. Зависимостта на ДАН и костната маса обаче губи своята значимост след съобразяване на съпътстващите го антропометрични и метаболитни промени, вероятно поради контрабалансиращия ефект на ТТ и TG. От друга страна, по-високите стойности на инсулина на 120 мин от ОГТТ при лицата с MetC се свързват с по-ниска КМП на ниво бедрена шийка, но тази зависимост се загубва след съобразяване на компонентите на синдрома. Въпреки това многофакторният анализ на зависимостите между компонентите на MetC и съпътстващите го антропометрични и метаболитни промени с анализираният костни показатели при лица с MetC показва, че по-високото ДАН е свързано независимо с по-високи фрактурни рискове, а по-високите нива на инсулина в хода на ОГТТ се асоциират независимо с по-висок 10-годишен риск за MOF, но липсват зависимости с маркерите на костната обмяна за двата показателя. Нещо повече, намерените негативни корелации между фрактурните рискове и ТТ губят своята значимост, вероятно поради контрабалансиращия ефект на ДАН и разгръщането на ИР. Установените позитивни корелации на 10-годишния риск за MOF с КГ на гладно и на 120 мин от ОГТТ при жените с MetC също губят своята значимост при многофакторния анализ за сметка на ДАН и нивата на инсулина на 120 мин от ОГТТ. Все пак при съобразяване на възрастта и давността на МП от многофакторния анализ се установява, че НОМА index се асоциира негативно с КМП на ниво лумбални прешлени, а КГ на гладно се свързва с по-висок 10-годишен риск за MOF при MetC, независимо от позитивната връзка с давността на МП и негативната зависимост с ТТ.

В съответствие с нашите резултати Alissa и съавт. (2014) установяват по-висока КМП на ниво проксимален фемур в постменопаузалния период при жени с MetC спрямо такива без MetC. Авторите отбелязват, че ОТ е компонентът на MetC, който се свързва позитивно с костната плътност, но също като нас установяват след многофакторен анализ, че ТТ определя тази връзка. Chin и съавт. (2020) също установяват положителна връзка между MetC и КМП, но уточняват допълнително, че тази връзка е медирана предимно от ИТМ и свързаното с него по-голямо механично натоварване на костите. Авторите подчертават все пак обратната връзка на ОТ с КМП и отбелязват за разлика от нас, че по-високите нива на TG при MetC се асоциират положително с остеопорозата. Въпреки това MetC не е определен като значителен рисков фактор за остеопороза в това проучване. Други проучвания отбелязват обаче отрицателна връзка между MetC и костното здраве. В анализ на von Muhlen и съавт. (2007) се установява, че лицата с MetC имат по-ниска КМП на ниво бедро след съобразяване на ИТМ. Допълнително се отбелязва, че честотата на остеопоротичните невертебрални фрактури е значително по-висока

при анализираниите възрастни жени с MetC. Аналогични са резултатите на Kim и съавт. (2010), които установяват, че лицата с MetC имат по-ниска КМП на ниво бедрена шийка в сравнение с лицата без MetC, а сред всички компоненти на MetC като най-значителен отрицателен предиктор за КМП авторите отличават ОТ. От друга страна, Jeon и съавт. (2011) установяват, че MetC се свързва негативно с КМП на ниво лумбални прешлени и бедрена шийка при жени в постменопаузална възраст. Авторите обаче определят като независими фактори за по-ниската костна маса CRP и ДАН. Все пак Abourazzak и съавт. (2016) отбелязват в своето проучване, че MetC не се асоциира с КМП в постменопаузална възраст, но не изключват негативна връзка между костната маса и отделните компоненти на MetC съобразно степента на тяхната изява. В допълнение на това авторите посочват, че абдоминалното затлъстяване при жени в постменопаузална възраст е най-важният фактор, свързан със загубата на костна маса, особено на ниво лумбални прешлени. В същото проучване се установява в съответствие с нашите резултати, че при MetC е налице независима положителна връзка между нивата на TG и КМП, но на ниво проксимален фемур. В този анализ липсва обаче оценка на маркерите на костната обмяна и на фрактурните рискове. Подобно на нашите резултати Park и съавт. (2010) намират при жени в постменопаузална възраст с MetC обратна връзка между HDL-C и КМП, но не само на ниво лумбални прешлени, а и на ниво бедрена шийка. Авторите обаче не оценяват маркерите на костната обмяна и фрактурните рискове. От друга страна, Мука и съавт. (2015) установяват, че HDL-C се свързва независимо с по-висока КМП на ниво бедрена шийка при жени с MetC, но не откриват връзка с фрактурните рискове.

Остава все пак отворен въпросът за фрактурния риск при MetC. Ние не намираме значима разлика между фрактурните рискове в постменопаузална възраст според наличието или липсата на MetC, но установихме компоненти на MetC и съпътстващите го метаболитни промени, които се свързват с по-високи рискове за фрактури. Във връзка с това допускаме, че фрактурният риск може да бъде повишен при MetC съобразно броя, комбинацията и степента на изява на съответните компоненти. От друга страна, метаанализ на Yang L (2016), включващ пет проспективни проучвания, показва, че MetC се свързва със сигнификантно по-нисък риск от фрактури. Когато този анализ обаче е ограничен върху четири от проучванията, асоциацията губи своята статистическа значимост при съобразяване на ИТМ. В други проучвания се обсъжда връзката на асоциираната с MetC ИР, която може да повиши риска от фрактури чрез допълнителни ефекти върху костната здравина (387), независимо от връзката с КМП. Все пак ние установихме, че НОМА index се свързва негативно с КМП на ниво лумбални прешлени при MetC, а по-високите нива на инсулина на 120 мин от ОГТТ се асоциират с по-ниска КМП на ниво бедрена шийка и по-високи фрактурни рискове, независимо от ТТ и ИТМ. Приемаме, че тези връзки на инсулина на 120 мин се дължат на разгръщането на ИР, за която съдим по съпътстващата компенсаторна хиперинсулинемия в хода на ОГТТ. Във връзка с тези резултати допускаме загуба на остеоанаболен ефект на инсулина, поради загуба на инсулинова чувствителност и на ниво кост в условия на ИР. Допълнително се коментира в литературата, че ИР може да увеличи риска от фрактури, независимо от ИТМ, тъй като са налице предпоставки за повишена честота на паданията. Съществуват например доказателства, че при ИР се наблюдава по-ниска скелетна мускулна маса (20, 211) и по-ниска мускулна сила (7, 33), които обуславят по-голяма нестабилност. От друга страна е ясно, че с развитието и прогресията на Т23Д се разгръщат допълнителни негативни фактори, които предразполагат към намаляване на костната маса и влошаване на костната микроархитектоника. Ние обаче установихме, че още преди изявата на Т23Д КГ на гладно и на 120 мин от ОГТТ се асоциират негативно с костния интегритет.

Зависимостите между отделните компоненти на MetC и разглежданите антропометрични и матаболитни параметри с анализираниите костни показатели при лица **без MetC** разкрива редица различия спрямо пациентите с MetC. Първоначално установената положителна корелация между ОТ и КМП в бедрения регион губи своята значимост след съобразяването на ТТ. Нещо повече, след мултирегресионния стъпков анализ се отчита негативна зависимост на ОТ с КМП на ниво лумбални прешлени. В допълнение на това от регресионния анализ беше установено, че при жените без MetC по-високият ИТМ се свързва с по-висок 10-годишен риск за HF, независимо от установената първоначално положителна корелация с КМП в бедрения регион. Тези резултати не само потвърждават предположението ни, че липсва позитивна връзка между затлъстяването и костния интегритет, но и насочват вниманието към негативна зависимост между висцералната мастна тъкан и костното здраве (323). От друга страна, позитивната зависимост между ТТ и КМП при лицата без MetC е по-значима спрямо жените с MetC. Освен това се отчита сигнификантна негативна зависимост с 10-годишния риск за HF, въпреки липсата на връзка с маркерите за костна обмяна.

По-високото ДАН при жените без MetC обаче остава негативно свързано с КМП на ниво лумбални прешлени и позитивно асоциирано с 10-годишния риск за HF, независимо от останалите антропометрични и матаболитни показатели. Поради установената първоначално позитивна корелация с Beta Crosslaps, допускаме, че по-високото ДАН определя по-неблагоприятен костен интегритет за сметка на повишена костна резорбция.

При жените без MetC допълнително наблюдаваме и положителна връзка на НОМА index с КМП в бедрения регион, която се запазва независимо от останалите антропометрични и матаболитни показатели, докато при случаите с MetC се появява негативна връзка между НОМА index и КМП на ниво лумбални прешлени след съобразяване на възрастта и давността на МП. Едновременно с това установихме при случаите без MetC негативна връзка на инсулина на гладно с фрактурните рискове, която остава независима за 10-годишния риск за MOF. Тези резултати подкрепят предполагаемия остеоанаболен ефект на инсулина (350), независимо от липсата на намерена връзка с маркерите за костна обмяна. За разлика от пациентите с MetC, при които отчетохме позитивна връзка на инсулина на 120 мин от ОГТТ с 10-годишния риск за MOF, при жените без MetC откриваме негативна връзка с 10-годишния риск за HF. Установените противоположни зависимости на нивата на инсулина и НОМА index с костния интегритет между случаите със и без MetC вероятно се дължат на запазената инсулинова чувствителност и съхранения остеоанаболен ефект на инсулина при лицата без MetC.

Подобно на случаите с MetC по-високите стойности на КГ на 120 мин от ОГТТ се свързват с по-високи фрактурни рискове и при лицата без MetC, но тази връзка с 10-годишния риск за HF остава независима от останалите антропометрични и матаболитни параметри за разлика от пациентите с MetC. Във връзка с това допускаме, че по-високите стойности на постпрандиалната КГ при липса на ЗД могат да се свържат с по-неблагоприятен костен интегритет, но не изключваме и хипотезата за влиянието на костта върху въглехидратната обмяна. Установената независима негативната връзка на ОС с КГ на гладно е в съответствие с твърдението, че маркерът за костно формиране може да регулира системната инсулинова чувствителност и да насърчава метаболизма на глюкозата (114).

## 9. Определяне на рисков профил за костно здраве в постменопаузална възраст

– Водещи рискови фактори за компрометирано костно здраве в постменопаузалния период са **голямата давност на менопаузата и напредналата възраст**. Според нашите изчисления измененията на костната плътност при жени в постменопаузална възраст се определят в около 70% от тези два рискови фактора. Като прагова стойност на давност на МП, над която рискът от остеопороза нараства, определихме 12.5 г. (AUC = 0.738 (0.616–0.860);  $p < 0.001$ ) с чувствителност 63.3% и специфичност 72.2%. Като прагова стойност на възрастта, над която рискът от остеопороза нараства, определихме 62.5 г. (AUC = 0.647 (0.518–0.775);  $p = 0.027$ ) с чувствителност 56.7% и специфичност 70.4%. Изчислената в нашето проучване рискова възраст за постменопаузални жени се доближава до определената според международните препоръки рискова възраст от 65 г., над която следва да се проведе скринингово изследване на КМП. Намаляването на КМП при настъпването на овариална недостатъчност се свързва с **повишено ниво на костна обмяна**, при която скоростта на костното формиране вероятно не може да компенсира костната резорбция. Определените от нас надпрагови стойности на OC (5.18 ng/ml (AUC = 0.621 (0.492–0.749),  $p = 0.006$ ), Beta Crosslaps (0.44 ng/ml (AUC = 0.510 (0.343–0.678),  $p = 0.008$ ) и съотношението DPD/Cr (5.67 nmol/mmol (AUC = 0.510 (0.355–0.666),  $p = 0.007$ ) свързваме с намаляване в костната плътност. Допълнително обаче отчитаме, че в късния постменопаузален период се наблюдава задълбочаващо се намаляване на КМП, поради намаляващо костно формиране на фона на задържаща се повишена костна резорбция.

– Като допълнителен рисков фактор за компрометираното костно здраве при жени в постменопаузална възраст може да се коментира и **по-ниското телесно тегло**, което се свързва с по-ниски показатели за костна плътност и по-високи фрактурни рискове. За прагова стойност на ТТ, под която рискът за остеопороза нараства, определихме 66.5 кг (AUC = 0.325 (0.203–0.446);  $p = 0.008$ ) с чувствителност 36.7% и специфичност 37.0%. Бяха намерени и прагови стойности на ТТ, под които фрактурните рискове се увеличават, като за 10-годишния риск за MOF са 62 кг. (AUC = 0.856 (0.729–0.982);  $p = 0.037$ ) с чувствителност 72.80% и специфичност 100%, а за 10-годишния риск за HF са 66.5 кг. (AUC = 0.617 (0.466–0.767);  $p = 0.031$ ) с чувствителност 59.1% и специфичност 66.7%. Под определените прагови стойности на ТТ може да се каже, че се увеличава вероятността за настъпване на фрактура според 10-годишния риск за MOF и 10-годишния риск за HF.

– От друга страна, загубата на положителната връзка между **ОТ** и **ИТМ** с параметрите на КМП след съобразяване на ТТ в съчетание с установените от мултирегресионните стъпкови анализи положителни зависимости на ИТМ с фрактурните рискове предполага, че затлъстяване би могло да противостои на позитивните ефекти, свързани с механичното натоварване на скелета. Допълнително беше намерено, че затлъстяването се асоциира с по-ниско ниво на костна обмяна. Изчисленията показват, че 31% от нивата на маркерите за костна обмяна зависят от ОТ.

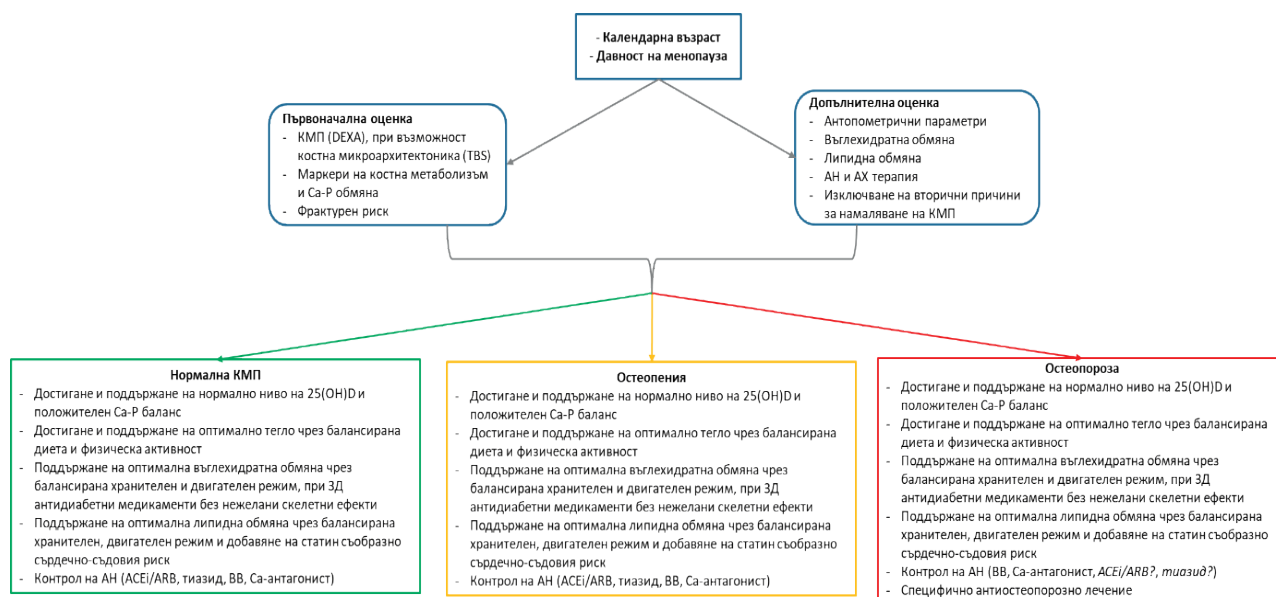
– След оценката на въглехидратната обмяна при жени в постменопаузална възраст без ЗД се откриха и няколко допълнителни потенциални рискови фактора. **По-ниските базални инсулинови нива** (инсулин на гладно) се свързват с по-висок 10-годишен риск за MOF на фона на установени по-ниски параметри на КМП при запазена *инсулинова чувствителност* (НОМА index <2). За рискови стойности на инсулина на гладно по отношение на 10-годишния риск за MOF се приемат тези под 6.15  $\mu$ IU/ml (AUC = 0.772 (0.446–1.000);  $p = 0.011$ ) с чувствителност

и специфичност 66.7%. От друга страна, **по-високи стимулирани инсулинови нива** (инсулин на 120 мин от ОГТТ) се свързват с по-висок 10-годишен риск за MOF на фона на намерени по-ниски параметри на КМП при развитие на *инсулинова резистентност* (НОМА index > 2). За рисковите стойности на инсулина на 120 мин от ОГТТ по отношение на 10-годишния риск за MOF се приемат тези над 39.7  $\mu\text{IU/ml}$  (AUC = 0.720 (0.540–0.900); p = 0.019) с чувствителност и специфичност 66.7%. От друга страна, установените връзки между оценените костните параметри и гликемичните нива при липса на ЗД насочват вниманието към негативни асоциации на КГ на гладно и на 120 мин от ОГТТ с костния интегритет.

– Оценката на **липидната обмяна** при жени в постменопаузална възраст в настоящото проучване не откроява определен липиден параметър като позитивно или негативно свързан с костния интегритет. Въпреки това не могат да бъдат изключени негативни асоциации при по-изразена атерогенна дислипидемия.

– Съобразно проведените анализи приемаме, че **артериалната хипертония** и особено недобрият ѝ контрол се явява рисков фактор за костното здраве при жените в постменопаузална възраст (OR = 2.14 (0.686–6.703); p = 0.015), тъй като се свързва с по-ниска КМП и по-висок риск от фрактури на фона на установена негативна корелация между ДАН и КМП и позитивна зависимост между ДАН и фрактурните рискове. Наблюдаваните резултати предполагат, че негативното влияние на АХ върху костта се определя не само от стойностите на АН, но и от липсата на своевременно включена антихипертензивна терапия, както и от стадия на АХ.

Съобразно набелязаните допълнителни рискови фактори за костното здраве предлагаме по-комплексен диагностично-терапевтичен алгоритъм с оглед своевременна и ефикасна превенция, профилактика и лечение на остеопорозата в постменопаузална възраст (фиг. 84).



**Фигура 84.** Костно здраве в постменопаузална възраст: диагностично-терапевтичен подход

**Ограничения на научното изследване:** Няколко ограничения възпрепятстват обобщаването на резултатите от това проучване. Малкият размер на извадката редуцира силата на установените връзки между костното здраве и изследваните клинично-лабораторни параметри. Освен това фактори, медиращи връзката между MetС и костта, като адипокини и полови хормони, не са оценени в това проучване. Не е направена оценка и на активния метаболит 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Като допълнително ограничение отчитаме и липсата на анализ на давността на

АХ и продължителността на прием на съответните медикаменти. От друга страна, в настоящото проучване не е проведено изследване на костната микроархитектоника, която е допълнителна детерминанта на костната здравина. Тъй като проучването е срезово, не могат да бъдат определени категорични причинно-следствени връзки между оценените костни параметри и изследваните биохимични и антропометрични показатели. Това би могло да бъде решено в бъдеще чрез провеждане на по-обширно проспективно проучване.

## ИЗВОДИ

1. Първичната постменопаузална остеопороза се свързва с повишено ниво на костната обмяна, при която костното формиране изостава спрямо костна резорбция.
2. Серумният маркер за костна резорбция Beta Crosslaps е по-информативен показател за остеокластната активност, докато съотношението пирилинкс D/креатинин в урината се модулира от екстраосални фактори, отразяващи се на гломерулната филтрация.
3. Възрастта и давността на менопаузата са водещи немодифицируеми рискови фактори за влошаването на костното здраве в постменопаузална възраст.
4. Оптималните нива на 25(OH)D и балансът на калциево-фосфорната обмяна са предпоставка за по-добър костен интегритет при жени в постменопаузална възраст.
5. Телесното тегло се асоциира с по-добри параметри на костния интегритет, но тази връзка може да бъде контрабалансирана от затлъстяването.
6. По-високите базални инсулинови нива при съхранена инсулинова чувствителност се свързват с по-добри параметри на костния интегритет, докато инсулиновата резистентност и съпътстващата я хиперинсулинемия се асоциират с влошено костно здраве в постменопаузална възраст.
7. Връзката на липидната обмяна с костното здраве може да бъде разнопосочна, което вероятно се определя от степента на отклонение в различните липидни показатели.
8. Проинфламаторният цитокин TNF alfa корелира негативно с костния интегритет, докато инфламаторният маркер CRP не се асоциира с промените в костното здраве в постменопаузалния период.
9. Негативната връзка на АХ с костното здраве в постменопаузална възраст се определя от поддържането на по-високи стойности на ДАН, липсата на своевременно включена антихипертензивна терапия и от стадия на АХ.
10. Комплексната връзка между метаболитния синдром и костното здраве зависи от броя, комбинацията и степента на изява на отделните компоненти на синдрома.

## **ПРИНОСИ**

### **С научно-теоретичен характер**

1. Според проучената литература за първи път в България се съпоставя връзката на метаболитния синдром и отделните му компоненти с КМП, маркерите за костна обмяна и риска от фрактури при жени в постменопаузална възраст.
2. Според проучената литература за първи път в България се оценява не само връзката на АН с костното здраве в постменопаузална възраст, но се анализират и асоциациите на костните параметри със стадия на АХ. Подобни анализи в световен мащаб също са ограничени. В допълнение на това е направена и оценена връзката на някои антихипертензивни медикаменти с костния интегритет.

### **Приноси с научно-практичен характер**

1. При оценката на костната обмяна е направена директна съпоставка между серумния маркер за костна резорбция Beta Crosslaps и уринния маркер за костна резорбция пирилинкс D/кретинин в урината. Извършените анализи подчертават по-голямата диагностична стойност на серумния маркер Beta Crosslaps и насочват вниманието към екстраосални влияния върху нивата на съотношението пирилинкс D/кретинин в урината.
2. Въз основа на получените резултати е определен рисков профил за компроментирано костно здраве в постменопаузална възраст.
3. Предвид набелязаните допълнителни детерминанти на костното здраве в постменопаузална възраст е препоръчван комплексен анализ и на кардио-метаболитния профил при оценка на костния интегритет.
4. Освен това са дадени препоръки за немедикаментозна и медикаментозна корекция на набелязаните допълнителни рискови фактори с оглед по-комплексна превенция, профилактика и лечение на остеопорозата, както и за избягване на нежелани скелетни ефекти, свързани с лечението на съпътстващите заболявания.

### **Приноси с потвърдителен характер**

1. Количествените изменения в КМП при жени в постменопаузална възраст се свързват в значителна степен с по-голямата давност на менопаузата и напреднала възраст.
2. По-ниското телесно тегло се асоциира с по-неблагоприятен костен интегритет.
3. От анализа на нивата на 25(OH)D се потвърди преобладаването на дефицит и недостиг на витамин D и се подчерта ролята на оптималните нива на витамина в поддържането на нормална КМП, както и значението на компенсирането на ниските му нива за превенция на остеопорозата.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В действителност **настъпването на менопаузата и напредналата възраст** са водещите немодифицируеми рискови фактори за развитието на остеопороза при женския пол. Тези данни се потвърждават и в нашето проучване, тъй като анализираниите постменопаузални жени с компрометирано костно здраве са със сигнификантно по-голяма давност на менопаузата и в по-напреднала възраст спрямо здравите контроли. Нещо повече, намерени са негативни зависимости на КМП и позитивни връзки на фрактурните рискове с възрастта и давността на менопаузата. Освен това приемаме, че естрогеновият дефицит в този период се свързва с по-бърза костна загуба в трабекуларния компартмент, докато в кортикалния компартмент процесът протича с по-бавен темп. В допълнение на това отчитаме, че намаляването на КМП и по-високият риск от фрактури в постменопаузална възраст се асоциират с по-високо ниво на костен обмен, при което скоростта на костното формиране не може да компенсира повишената костна резорбция.

Все пак в настоящото проучване са набелязани и допълнителни потенциални детерминанти на костното здраве, които могат да подпомогнат превенцията, профилактиката и лечението на остеопорозата, когато бъдат своевременно идентифицирани и коригирани. Поддържането на положителен **калциев баланс** в организма например е предпоставка за по-добри параметри на костното здраве при жени в постменопаузална възраст. От една страна, по-високото, но в рамките на референтните норми биологично активно ниво на калций ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в циркулацията и по-малката загуба на Са с урината се свързват с по-висока КМП. От друга страна обаче, установихме, че по-високите, но в рамките на референтните норми нива на общия серумен Са се асоциират с по-високи фрактурни рискове, което свързваме с попълването на циркулиращото калциево депо от повишената костна обмяна в постменопаузална възраст. Все пак нетният ефект на общия серумен Са върху костната обмяна се свързва с повишено костно формиране според нашите анализи. По отношение на **фосфатната обмяна** установихме положителна корелация на нивата на серумния Р и фосфатурията с КМП и негативна зависимост между фосфатурията и риска от фрактури. Съобразно тези резултати и предвид зависимостта на фосфатурията от нивото на серумния Р предполагахме, че по-ниската уринна екскреция на Р при запазена гломерулна филтрация се определя от по-ниския му внос в организма, което би могло да се отрази неблагоприятно върху костния интегритет. В допълнение, установената положителна корелация между **25(OH)D** и КМП при здрави контроли потвърждава ролята на витамин В поддържането на нормална КМП, както и значението на компенсирането на ниските му нива за превенцията на остеопорозата.

**Антропометричните показатели** също се свързват с параметрите на костното здраве при жени в постменопаузална възраст. Въз основа на получените резултати от корелационните анализи между ОТ, ИТМ и ТТ с КМП в разглежданите скелетни региони и след проведените коригиращи анализи приемаме, че по-високото **ТТ** е основният антропометричен фактор, свързан с по-добрите индекси на костна плътност в постменопаузална възраст. Тази връзка вероятно се дължи на по-голямото механично натоварване, което ТТ упражнява върху скелета. Освен това установените негативни зависимости с фрактурните рискове потвърждават положителната връзка между костното здраве в постменопаузална възраст и ТТ, независимо че в настоящото проучване не е оценена костната микроархитектоника, а анализите на маркерите на костната обмяна не демонстрират зависимост с ТТ. От друга страна, загубата на положител-

ната връзка между *ОТ* и *ИТМ* с параметрите на КМП след съобразяване на ТТ и установеното по-ниско ниво на костна обмяна при затлъстяване в съчетание с положителната зависимост на ИТМ с риска от фрактури предполагат, че затлъстяването би могло да противостои на позитивните ефекти, свързани с механичното натоварване на скелета. Негативните ефекти на висцералната мастна тъкан могат да бъдат обяснени с ниските нива на 25(OH)D, както и с неблагоприятните метаболитни параметри, които се асоциират с абдоминалното затлъстяване, независимо от дискутираните в литературата хормонални промени (лептин, естроген, адипонектин), свързани с благоприятен ефект срещу прекомерната костна загуба при стареене.

Оценката на **въглехидратна обмяна** при жени в постменопаузална възраст без известен до момента ЗД също насочва към потенциални допълнителни детерминанти на костното здраве в този период. Откритата негативна зависимост между КГ на 120 мин от ОГТТ и КМП, както и позитивната зависимост между КГ на 120 мин от ОГТТ и риска от фрактури предполагат негативна връзка на по-високата *постпрандиална глюкоза* с костния интегритет, особено при намалена инсулинова чувствителност. Освен това и *КГ на гладно* се свързва позитивно с риска от фрактури. От друга страна, при НОМА index > 2 инсулинът на 120 мин от ОГТТ се асоциира с по-ниска КМП и с по-висок фрактурен риск. Тези резултати предполагат негативна връзка между костното здраве в постменопаузална възраст и по-високите *стимулирани инсулинови нива* при разгръщане на ИР. Независимо от това по-високите *базални инсулинови нива* при съхранена инсулинова чувствителност се свързват с по-добри параметри на костното здраве, тъй като инсулинът на гладно се асоциира с по-висока КМП и с по-нисък риск от фрактури при НОМА index < 2. Тези наблюдения ни карат да предполагаваме, че връзката на инсулина с костното здраве се модулира от нивото на инсулинова чувствителност. Нашите резултати подкрепят хипотезата за остеоанаболното действие на инсулина, но само при съхранена инсулинова чувствителност. От друга страна, допускаме, че периферната резистентност към инсулиновото хипогликемизиращо действие е съпроводена и с резистентност към инсулина на скелетно ниво. Все пак следва да се коментира и потенциалът на ОС за повлияване на инсулиновата чувствителност и глюкозната хомеостаза, но не изключваме и вероятността за индиректо въздействие върху костния интегритет на ИР и свързаната с нея хиперинсулинемия чрез асоциираните с тях атерогенна дислипидемия, нискостепенно възпаление и повишен оксидативен стрес, които могат да въздействат негативно на костта.

Оценката на **липидната обмяна** при жени в постменопаузална възраст в настоящото проучване не откроява определен липиден параметър като позитивно или негативно свързан с костния интегритет. Данните от проведените анализи между нивата на *ТС* и изследваните костни параметри не предполагат сигнификантна връзка между този липиден показател и постменопаузалната остеопороза. Все пак допуснахме, че установените сигнификантно по-ниски нива на маркерите за костна резорбция при нива на *ТС* > 5.18 mmol/l в съчетание с намерената от мултирегресионния стъпков анализ негативна връзка между 10-годишния риск за HF и *ТС* > 5.18 mmol/l биха могли да определят благоприятна взаимовръзка между костния интегритет и по-високите нива на *ТС*. От друга страна обаче, установените тенденции за по-ниска КМП, по-ниско ниво на костно формиране и по-висок фрактурен риск при по-високи нива на *ТС* не изключват потенциални негативни зависимости при по-изразени хиперхолестеролемия. След проведените корелационни и регресионни анализи установихме, че по-високите нива на *TG* са независимо свързани с по-висока КМП на ниво лумбални прешлени, което проличава най-ясно в групата на остеопенията. Въпреки това не намерихме ясна връзка на маркерите на костната обмяна и фрактурните рискове с нивата на *TG*, което повдига въпроса за връзката между качеството на натрупаната костна маса при по-високи нива на *TG*. Поради това не можем да допуснем протек-

тивно влияние на хипертриглицеридемията върху костния интегритет. Данните от проведените в настоящото проучване анализи между нивата на *LDL-C* и костния интегритет също не предполагат сигнификантна връзка между този липиден показател и постменопаузалната остеопороза. Все пак установените тенденции за по-ниска КМП, по-високо ниво на костна обмяна и по-високи фрактурни рискове при по-високи нива на *LDL-C* не изключват потенциални негативни зависимости с костния интегритет при по-изразени отклонения на този липиден показател. След проведените анализи между нивата на *HDL-C* и костното здраве в постменопаузална възраст установихме, че липидният параметър корелира негативно с КМП на ниво лумбални прешлени в общата извадка. Въпреки това отчетохме, че по-високите нива на *HDL-C* се свързват с по-нисък 10-годишен риск за HF, независимо от установеното по-ниско ниво на костна обмяна. От анализите на връзките на липидния параметър с костния интегритет сред пациентите, които не провеждат терапия със статин, не беше намерена връзка с КМП, но липсват зависимости както с маркерите на костната обмяна, така и с фрактурните рискове. От друга страна, при анализ на случаите с нива на *HDL-C* > 1.3 mmol/l беше намерено по-ниско ниво на костно формиране. Въпреки това връзката с фрактурния риск остава негативна. По тази причина допускаме, че *HDL-C* би могъл да корелира с по-добри параметри на костната микроархитектоника, които да определят по-нисък фрактурен риск. Поради малкия брой жени от общата извадка, които провеждат антилипемична терапия, не бихме могли да се ангажираме с коментари за връзката между костното здраве в постменопаузална възраст и приема на статин.

Съобразно установената отрицателна връзка на *TNF alfa* с параметрите на КМП и положителната връзка на *TNF alfa* с риска за фрактури приемаме наличието на директна негативна зависимост между проинфламаторния цитокин и костния интегритет при липса на установени позитивни асоциации на *TNF alfa* с антропометричните параметри и показателите на липидната и въглехидратната обмяна. От друга страна, между *CRP* и костното здраве в постменопаузална възраст не бяха намерени взаимовръзки и зависимости, независимо от положителната връзка на инфламаторния маркер с *HOMA index* и нивото на инсулина.

Наличието на **АХ** се очертава също като вероятна допълнителна детерминанта за костното здраве при жените в постменопаузална възраст, тъй като се свързват с по-ниска КМП и по-висок риск от фрактури на фона на позитивна корелация на АН със загубата на калций с урината и негативна асоциация на АН с нивата на серумния фосфор. Освен това пациентите, които имат АХ, са с по-високи нива на *TNF alfa* спрямо тези, които са без АХ. Негативната връзка между костния интегритет и АХ се определя от липсата на включена антихипертензивна терапия, поддържане на по-високи стойности на ДАН и от стадия на АХ. В допълнение на това нашите данни подкрепят твърденията за потенциални плеотропни ефекти на антихипертензивните медикаменти върху костта. Установените по-добри показатели на КМП в различните скелетни региони в групата на здравите контроли и сред жени с остеопения, които приемат ACEi/ARB, тиазиден диуретик, ВВ и/или Са-антагонист, повдигат въпроса за значението на посочените антихипертензивни медикаменти в превенция и профилактика на остеопорозата. От друга страна, липсата на подобни наблюдения в групата на жените с остеопороза, които приемат ACEi/ARB и/или тиазиден диуретик, предполага загуба на протективен ефект при настъпила остеопороза или негативно влияние на допълнителни фактори като напреднала възраст, по-голяма давност на МП или съпътстващи коморбидности. В допълнение на това установихме, че приемът на разглежданите антихипертензивни медикаменти в групата на пациентите с остеопороза е свързан с по-ниско ниво на костна обмяна. От друга страна, приемът на ACEi/ARB се свързва със значително понижаване на нивата на проинфламаторния цитокин *TNF alfa*, който е негативното свързан с костното здраве. Освен това нашите резултати показ-

ват, че приемът на тиазид спомага за редуцирането на калциурията и се свързва с по-добри параметри на КМП. На база на получените резултати допускаме, че своевременното включване на антихипертензивни медикаменти и поддържането на оптимални стойности на АН може да подпомогне превенцията и профилактиката на остеопорозата, тъй като предполагаемите им плеотропни ефекти върху костта вероятно зависят от продължителността на техния прием и от изходните костни параметри, при които е стартирано антихипертензивното лечение. Считаме, че правилно подбраната и своевременно включена антихипертензивна терапия може да бъде полезна и за предотвратяване на евентуални фрактури. Освен това изглежда оправдано пациентите с АХ и особено жените в постменопаузална възраст да бъдат изследвани за остеопороза.

След проведените сравнителни, корелационни и мултирегресионни анализи в наблюдаваната извадка според наличието на **МетС** установяваме, че отделните компоненти на **синдрома** могат да бъдат асоциирани с разнопосочни промени в костния интегритет. Свързаните с МетС по-голяма ОТ, по-високо ниво на TG и по-ниско ниво на HDL-C се асоциират с по-висока КМП. Връзката на между ОТ и костната плътност обаче се обуславя от по-високото ТТ и вероятно от свързаното с него по-голямо механично натоварване на скелета. Освен това по-високото ТТ, а не по-голямата ОТ, се свързва с по-нисък риск от фрактури, въпреки намерената негативна корелация между ТТ и маркера за костно формиране ОС при установена все пак отрицателна зависимост на ИТМ с маркера за костна резорбция Beta Crosslaps сред лицата с МетС. От друга страна, негативната връзка на **HDL-C** с КМП губи своята значимост след съобразяване на останалите компоненти на синдрома и съпътстващите антропометрични и метаболитни промени, но асоциацията на TG с костната плътност остава независима. И при двата липидни показателя обаче не отчитаме сигнификантни независими асоциации с маркерите на костната обмяна и с фрактурните рискове, което повдига въпроса за връзката между костната микроархитектоника и тези липидни параметри. Все пак по-високото ДАН, както и разгръщането на ИР, за която съдим по съпътстващата компенсаторна хиперинсулинемия в хода на ОГТТ, се асоциират с по-ниска КМП и по-високи фрактурни рискове при наблюдаваната извадка с МетС. Многофакторният анализ на зависимостите между компонентите на МетС и съпътстващите го антропометрични и метаболитни промени с анализираният костни показатели при лица с МетС показва допълнително, че по-високото ДАН и по-високите нива на инсулин на 120 мин от ОГТТ се свързват независимо с по-висок риск от фрактури, въпреки че липсват зависимости с маркерите на костната обмяна за двата показателя. По отношение на гликемичните нива установихме, че още преди изявата на Т2ЗД нивата на КГ на гладно и на 120 мин от ОГТТ могат да се асоциират негативно с костния интегритет. Намерените позитивни корелации на КГ на гладно и на 120 мин от ОГТТ с риска от фрактури при жените с МетС обаче губят своята значимост при многофакторния анализ за сметка на ДАН и инсулиновите нива в хода на ОГТТ. Все пак при съобразяване на възрастта и давността на менопаузата от многофакторния анализ се установява, че КГ на гладно се свързва с по-висок риск от фрактури при МетС, независимо от позитивната връзка на фрактурните рискове с давността на МП и негативната зависимост с ТТ.

В заключение от проведените комплексни анализи смятаме, че сумарната връзка на МетС с костното здраве все пак зависи от броя, комбинацията, степента на изява на компонентите на синдрома, както и от съпътстващите го антропометрични и метаболитни промени. От друга страна, приемаме за необходимо своевременното идентифициране и коригиране на негативно свързаните с костния интегритет параметри чрез подходящ хигиенно-диетичен режим и добавяне на медикаменти, които освен кардиометаболитни ползи притежават и предполагаеми плеотропни скелетни ефекти.

## СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Димитрова, Р, Христов, К.** Остеопороза – значимост на проблема. *Мединфо (Юбилейно издание)*, 2020; 1:178–181.
2. **Димитрова, Р.** Кост и висцерална мастна тъкан – литературен обзор. Варненски медицински форум. 2020; 9(2): 68–77
3. **Димитрова, Р.** Кост и инсулинова резистентност – литературен обзор. Варненски медицински форум. 2020; 9(2): 78–88
4. **Димитрова, Р., Тодоров, Г.** Артериална хипертония и костно здраве – литературен обзор. Варненски медицински форум. 2021; 10(1): 52–63
5. **Radina Dimitrova, Kiril Hristozov, Mila Boyadzhieva.** Postmenopausal bone health may be influenced by the presence of arterial hypertension and antihypertensive therapy – *Scripta Scientifica Medica*. 2021 (online)

## НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

„Сравнителна характеристика на метаболитни маркери при постменопаузални жени с остеопения и остеопороза“ – финансиран от Фонд „Наука“ на МУ – Варна (*проект за научно изследване № 18017; протокол № 110–1939/05.12.2018 г*)

## ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова А-М, Боянов М, Попиванов П, Коларов З, Петранова Ц, Шинков А. Препоръки за добра клинична практика по Остеопороза. Българско дружество по ендокринология. Българско дружество по ревматология. София 2019.
2. Борисова А-М, Захариева С, Боянов М, Ковачева Р, Рашков Р, Коларов З и съвт. Препоръки за добра клинична практика по Остеопороза. Българско дружество по ендокринология. Българско дружество по Ревматология. София 2013.
3. Borissova A-M, Rashkov R, Boyanov M, Shinkov A, Popivanov P, Temelkova N et al. Risk factors for osteoporosis and 10-year absolute fracture risk in a national representative sample of Bulgarian women aged 50 years and older. *Endokrinologia*. 2011; 16 (1): 4–18.
4. Boyanov M, Popivanov P. Prevalence of low forearm bone density in Bulgarian female referral population. *Osteoporosis Int*. 2002; 13(4): 288–295.
5. Борисова А-М. Епидемиология на ендокринните заболявания в България 2006–2012. Изд. Парадигма; София 2016.
6. Zacharieva S, Shigarminova R, Nachev E et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25:209–213.
7. Abbatecola A M, Ferrucci L, Ceda G, Russo C R, Lauretani F, Bandinelli S et al. Insulin resistance and muscle strength in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60(10): 1278–1282.
8. Abourazzak F, Essouiri J, Lazrak F, Azzouzi H, Keita S. Metabolic Syndrome and Bone Mineral Density in Post Menopausal Women: Is There Any Link?. *J Rheumatol Arthritic Dis*. 2016; 1(1): 1–7.
9. Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen J E, Beck-Nielsen H. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in nondiabetic men. *Diabet Med*. 2000; 17(2): 124–129.
10. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *Bone and Mineral Res* 2000; 15: 599–604.
11. Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, Battaglia E. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif. Tissue Int*. 2004; 74: 136–142.
12. Afghani A, Johnson C A. Resting blood pressure and bone mineral content are inversely related in overweight and obese Hispanic women. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 286–92.
13. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong R J. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA*. 2015; 313(19): 1973–1974.
14. Ahmad O S, Leong A, Miller J A, Morris J A, Forgetta V, Mujammami M et al. A Mendelian randomization study of the effect of type-2 diabetes and glycemic traits on bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(5): 1072–1081.
15. Ahmed L A, Schirmer H, Berntsen J K, Fonnebo V, Joaquimsen R M. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: The Tromso study. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 426–32.

16. Alay I, Kaya C, Cengiz H, Yildiz S, Ekin M, Yasar L. The relation of body mass index, menopaual symptoms and lipid profile with bone mineral density in postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020; 59: 61–66.
17. Albers M M, Johnson W, Vivian V, Jackson R D. Chronic use of the calcium channel blocker nifedipine has no significant effect on bone metabolism in men. *Bone* 1991; 12: 39–42.
18. Alberti K G, Eckel R H, Grundy S M, Zimmet P Z, Cleeman J I, Donato K A et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16): 1640–1645.
19. Alberti K G, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366(9491): 1059–62.
20. Alemán-Mateo H, López Teros M T, Ramírez FA, Astiazarán-García H. Association between insulin resistance and low relative appendicular skeletal muscle mass: evidence from a cohort study in community-dwelling older men and women participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69(7): 871–7.
21. Alissa E, Alnahdi W, Alama N and Ferns G. Relationship between the Components of the Metabolic Syndrome and Measures of Bone Mineral Density in Post-Menopausal Women. *Journal of Diabetes Mellitus.* 2014; 4: 155–164
22. Andreadis E A, Tsourous G I, Tzavara C K, Georgiopoulos D X, Katsanou P M, Marakomichelakis G E et al. Metabolic syndrome and incident cardiovascular morbidity and mortality in a Mediterranean hypertensive population. *Am J Hypertens.* 2007; 20(5): 558–64.
23. Arampatzis S, Gaetcke L M, Funk G C, Schwarz C, Mohaupt M, Zimmermann H et al. Diuretic-induced hyponatremia and osteoporotic fractures in patients admitted to the emergency department. *Maturitas.* 2013; 75: 81–86.
24. Araneta M R, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Sex differences in the association between adiponectin and BMD, bone loss, and fractures: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 2016–22.
25. Araneta M R, Wingard D L, Barrett-Connor E. Type 2 diabetes and metabolic syndrome in Filipina-American women: a high-risk nonobese population. *Diabetes Care.* 2002; 25(3): 494–499.
26. Aung K, Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 10: CD005185.
27. Ay S A, Karaman M, Cakar M, Balta S, Arslan E, Bulucu F et al. Amlodipine increases vitamin D levels more than valsartan in newly diagnosed hypertensive patients: pointing to an additional effect on bone metabolism or a novel marker of inflammation? *Ren. Fail.* 2013; 35: 691–696.
28. Azimi-Nezhad M, Herbeth B, Siest G, Dadé S, Ndiaye NC, Esmaily H et al. High prevalence of metabolic syndrome in Iran in comparison with France: what are the components that explain this? *Metab Syndr Relat Disord.* 2012; 10(3): 181–8.
29. Azizieh F, Alyahya KO, Raghupathy R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *J Inflamm Res.* 2016 Apr 27;9:51–7. doi: 10.2147/JIR.S103298. PMID: 27175089; PMCID: PMC4854309
30. Barbour K E, Zmuda J M, Boudreau R, Strotmeyer E S, Horwitz M J, Evans R W et al. Adipokines and the risk of fracture in older adults. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 1568–76.
31. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care.* 1996; 19: 1388–1392.

32. Barry E L, Gesek F A, Kaplan M R, Hebert S C, Friedman P A. Expression of the sodium-chloride cotransporter in osteoblast-like cells: effect of thiazide diuretics. *Am J Physiol* 1997; 272: C109- C116.
33. Barzilay J I, Cotsonis G A, Walston J et al. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged  $\geq 70$  years. *Diabetes Care*. 2009; 32(4): 736–738.
34. Basurto L, Galván R, Cordova N, Saucedo R, Vargas C, Campos S et al. Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 289–93.
35. Bauer D C. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. *Osteoporos Int* 2003; 14: 273–282.
36. Baum T, Yap S P, Karampinos D C, Nardo L, Kuo D, Burghardt AJ et al. Does vertebral bone marrow fat content correlate with abdominal adipose tissue, lumbar spine bone mineral density, and blood biomarkers in women with type2 diabetes mellitus? *J Magn Reson Imaging*. 2012; 35: 117–24.
37. Bayar A, Turan A, Gulle K, Akpolat M, Turan I, Turhan E. The effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril and the angiotensin II type 1 receptor blocker Losartan on fracture healing in rats. *Clin Invest Med*. 2015; 38(4): E164–72.
38. Beavers D P, Beavers K M, Loeser R F, Walton N R, Lyles M F, Nicklas B J et al. The independent and combined effects of intensive weight loss and exercise training on bone mineral density in overweight and obese older adults with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22(6): 726–33.
39. Beck T J, Petit M A, Wu G, LeBoff M S, Cauley J A, Chen Z. Does Obesity Really Make the Femur Stronger? BMD, Geometry, and Fracture Incidence in the Women’s Health Initiative-Observational Study. *J. Bone Miner. Res*. 2009; 24: 1369–1379.
40. Bergstrom J D, Bostedor R G, Masarachia P J, Reszka A A, Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch. Biochem. Biophys*. 2000; 373: 231–241.
41. Berner H S, Lyngstadaas S P, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon C A et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004; 35: 842–849.
42. Bijelic R, Balaban J, Milicevic S. Correlation of the Lipid Profile, BMI and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women ORIGINAL PAPER. *Mater Sociomed*. 2016; 28(6): 412–415.
43. Birkeland K I, Hanssen K F, Torjesen P A, Vaaler S. Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(2): 275–278.
44. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 2703–13.
45. Blaauw R, Albertse EC, Hough S. Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis. *S. Afr. Med. J*. 1996; 86: 1081–1084.
46. Body J J, Cryer P E, Offord K P et al. Epinephrine is a hypophosphatemic hormone in man. Physiological effects of circulating epinephrine on plasma calcium, magnesium, phosphorus, parathyroid hormone, and calcitonin. *J Clin Invest*. 1983; 71: 572–578.
47. Bolland M J, Grey A B, Ames R W, Horne A M, Gamble G D, Reid I R. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. *Bone*. 2006; 38: 317–21.



48. Bonds D E, Larson J C, Schwartz A V, Strotmeyer E S, Robbins J, Rodriguez B L et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(9): 3404–3410.
49. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone architecture by high resolution peripheral quantitative CT. *J Clin Endocrinol metab.* 2005; 90: 6508–15.
50. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10(2): 101–8.
51. Bredella M A, Lin E, Gerweck A V, Landa M G, Thomas B J, Torriani M et al. Determinants of bone microarchitecture and mechanical properties in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 4115–22.
52. Bredella M A, Torriani M, Ghomi R H, Thomas B J, Brick D J, Gerweck A V et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone* 2011; 48: 748–754.
53. Brodeur M R, Brissette L, Falstraull L, Moreau R. HDL3 reduces the association and modulates the metabolism of oxidized LDL by osteoblastic cells: A protection against cell death. *J. Cell. Biochem.* 2008; 105: 1374–1385.
54. Brodeur M R, Brissette L, Falstraull L, Ouellet P, Moreau R. Influence of oxidized low-density lipoproteins (LDL) on the viability of osteoblastic cells. *Free Radic Biol Med.* 2008;15; 44(4): 506–17.
55. Broulik P D, Tesar V, Zima T, Jirsa M. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: Effects of enalapril and AT1 receptor antagonist Losartan in female rats. *Physiol Res* 2001; 50: 335–338.
56. Brownbill R A, Ilich J Z. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 261–70.
57. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem* 2007; 40: 575–584.
58. Burghardt A J, Issever A S, Schwartz A V et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(11): 5045–5055.
59. Caffareli C, Alessi C, Nuti R, Gonnelli S. Divergent effects of obesity on fragility fractures. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 1629–36.
60. Cai Y B. The research on relationship between the serum lipids, osteoprotegerin and bone mineral density in postmenopausal women. Shanxi Medical University. 2010; 1–27.
61. Cameron A J, Shaw J E, Zimmet P Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33(2): 351–37.
62. Campillo-Sánchez F, Usategui-Martín R, Ruiz -de Temiño Á, Gil J, Ruiz-Mambrilla M, Fernández-Gómez J M et al. Relationship between Insulin Resistance (HOMA-IR), Trabecular Bone Score (TBS), and Three-Dimensional Dual-Energy X-ray Absorptiometry (3D-DXA) in Non-Diabetic Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9(6): 1732.
63. Cao J J. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res.* 2011; 6: 30.
64. Cappuccio F P, Meilahn E, Zmuda J M, Cauley J A. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1999; 354: 971.

65. Carbone L D, Cross J D, Raza S H, Bush A J, Sepanski R J, Dhawan S et al. Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 135–138.
66. Cauley J A, Cummings S R, Seeley D G et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures and falls. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 666–673.
67. Ceccoli L, Ronconi V, Giovannini L, Marcheggiani M, Turchi M, Boscaro M et al. Bone health and aldosterone excess. *Osteoporos Int.* 2013; 24(11): 2801–2807.
68. Celiloglu M, Aydin Y, Balci P, Kolamaz T. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with postmenopausal osteoporosis. *Meno-pause* 2009; 16: 689–93.
69. Charopoulos I, Tournis S, Trovas G, Raptou P, Kaldrymides P, Skarandavos G et al. Effect of primary hyperparathyroidism on volumetric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1748–53.
70. Chen C, Chen Q, Nie B, Zhang H, Zhai H, Zhao L et al. Trends in Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Osteopenia Among U.S. Adults With Prediabetes, 2005–2014. *Diabetes Care.* 2020 May;43(5):1008–1015. doi: 10.2337/dc19-1807. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32144169.
71. Chen H, Shao Z, Gao Y, Yu X, Huang S, Zeng P. Are blood lipids risk factors for fracture? Integrative evidence from instrumental variable causal inference and mediation analysis using genetic data. *Bone.* 2020;131:115174.
72. Chen L, Li Q, Yang Z, Ye Z, Huang Y, He M et al. Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese. *Diabet Med.* 2013; 30: 309–17.
73. Chen W R, Sha Y, Chen Y D, Shi Y, Yin D W, Wang H. Vitamin D, parathyroid hormone, and serum lipid profiles in a middle-aged and elderly Chinese population. *Endocr Pract.* 2014; 20: 55665.
74. Chen Y-Y, Wang W-W, Yang L, Chen W-W, Zhang H-X. Association between lipid profiles and osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2018; 22: 1–9.
75. Cheng Y Z, Huang Z Z, Shen Z F et al. ACE inhibitors and the risk of fractures: a meta-analysis of observational studies. *Endocrine.* 2017; 55(3): 732–40.
76. Chin KY 2020, Chan CY, Subramaniam S, Muhammad N, Fairus A, Ng PY, Jamil NA, Aziz NA, Ima-Nirwana S, Mohamed N. Positive association between metabolic syndrome and bone mineral density among Malaysians. *Int J Med Sci.* 2020 Sep 16;17(16):2585–2593).
77. Chin KY, Wong SK, Ekeuku SO, Pang KL. Relationship Between Metabolic Syndrome and Bone Health – An Evaluation of Epidemiological Studies and Mechanisms Involved. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 3667–3690.
78. Chiu K C et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. – *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79 (5): 820–825.
79. Choi H J, Park C, Lee YK, Ha Y C, Jang S, Shin C S. Risk of fractures in subjects with antihypertensive medications: a nationwide claim study. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 62–7.
80. Choo M S, Choi S R, Han J H, Lee S H, Shim Y S. Association of insulin resistance with near peak bone mass in the femur and lumbar spine of Korean adults aged 25–35: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2010. *PLoS ONE.* 2017; 12(7): e0177311

81. Christensen J D, Lungu A O, Cochran E et al. Bone mineral content in patients with congenital generalized lipodystrophy is unaffected by metreleptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(8): E1493–E1500.
82. Clowes J A, Khosla S, Eastell R. Potential role of pancreatic and enteric hormones in regulating bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1497–506.
83. Cohen A, Dempster D W, Recker R R, Lappe J M, Zhou H, Zwahlen A et al. Abdominal Fat Is Associated With Lower Bone Formation and Inferior Bone Quality in Healthy Premenopausal Women: A Transiliac Bone Biopsy Study. *J. C. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 2562–2572.
84. Compston J E, Watts N B, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am. J. Med.* 2011; 124: 1043–1050.
85. Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetol.* 2018; 55(4): 305–314.
86. Cooper C, Campion G, Melton L J 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992; 2: 285–289.
87. Cornier M A, Dabelea D, Hernandez T L, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008; 29(7): 777–822.
88. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin JM et al. Preptin, another peptide product of the pancreatic beta-cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292: E117–22.
89. Cui S, Xue H G . The correlation of blood lipids, osteoprotegerin and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Chinese Journal of Gerontology.* 2012; 32: 2051–2053.
90. Cummings S, Browner W S, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fracture among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1998; 339: 733–8.
91. Cummings SR, Bauer DC. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA.* 2000; 283 (24):3255–3257.
92. Dagogo-Jack S, al-Ali N, Qurttom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(9): 2821–2825.
93. De Laet C, Kanis J A, Odén A et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis International.* 2005; 16(11): 1330–1338.
94. de Liefde I I, van der Klift M, de Laet C E, van Daele P L, Hofman A, Pols H A. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int.* 2005; 16(12): 1713–1720.
95. Delibasi T, Emral R, Erdogan M F, Kamel N. Effects of alendronate sodium therapy on carotid intima media thickness in postmenopausal women with osteoporosis. *Adv Ther.* 2007; 24:319–25.
96. Dennison E M, Syddall H E, Aihie Sayer A, Martin H J, Cooper C. Hertfordshire Cohort Study Group. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. *QJM.* 2007; 100(5): 297–303.
97. Dennison E M, Syddall H E, Sayer A, Craighead S, Phillips DI, Cooper C. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance? *Diabetologia.* 2004; 47(11): 1963–1968.

98. Do Carmo L, Harrison D G. Hypertension and osteoporosis: Common pathophysiological mechanisms *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2020; 8: 1000472
99. Donmez BO, Ozdemir S, Sarikanat M et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blocker on osteoporotic rat femurs. *Pharmacol Rep*. 2012; 64(4): 878–88.
100. Drincic A T, Armas L A, Van Diest E E, Heaney R P. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(7): 1444–8.
101. Duriez J, Flautre B, Blary MC, Hardouin P. Effects of the calcium channel blocker nifedipine on epiphyseal growth plate and bone turnover: A study in rabbit. *Calcif Tissue Int*. 1993; 52:120–4.
102. Ealey K N, Kaludjerovic J, Archer M C, Ward W E. Adiponectin is a negative regulator of bone mineral and bone strength in growing mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 1546–1553.
103. Einhorn D, Reaven G M, Cobin R H, Ford E, Ganda O P, Handelsman Y et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9(3): 237–52.
104. Elbaz A, Wu X, Rivas D, Gimble J M, Duque G. Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocyte lipotoxicity on human osteoblasts in vitro. *J Cell Mol Med*. 2010; 14: 982–91.
105. Elmgreen J, Tougaard L, Leth A, Christensen M S. Elevated serum parathyroid hormone concentration during treatment with high ceiling diuretics. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1980; 18: 363–364.
106. Ersoy G S, Simsek E E, Vatansever D et al. Lipid profile and plasma atherogenic index in postmenopausal osteoporosis. *Northern Clinics of Istanbul*. 2017; 4(3): 237–241.
107. Evans A L, Paggiosi M A, Eastell R, Walsh JS. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J. Bone Miner. Res*. 2015; 30: 920–928.
108. Fagher B, Henningsen N, Hulthen L, Katzman P, Thulin T. Antihypertensive and renal effects of enalapril and slow-release verapamil in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1990 (Suppl 12): 41S-43S.
109. Fang Y, Hu C, Tao X, Wan Y, Tao F. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab*. 2012; 30(1): 60–8.
110. Farr J N, Chen Z, Lisse J R et al. Relationship of total body fat mass to weight-bearing bone volumetric density, geometry, and strength in young girls. *Bone*. 2010; 46: 977–84.
111. Feng Y, Hong X, Li Z, Zhang W, Jin D, Liu X et al. Prevalence of metabolic syndrome and its relation to body composition in a Chinese rural population. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14(11): 2089–2098.
112. Ferná'ndez-Real J M, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Go'mez- Ambrosi J, Moreno-Navarrete J M et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(1): 237–245.
113. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 5266–5270.
114. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho R A, Teti A et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010; 142: 296–308.
115. Ford E S, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010; 2(3): 180–193.

116. Frost H M. Bone “mass” and the “mechanostat”: a proposal. *Anat Rec.* 1987; 219: 1–9.
117. Fujiwara Y, Piemontese M, Liu Y, Thostenson JD, Xiong J, O’Brien CA. RANKL (Receptor Activator of NFκB Ligand) Produced by Osteocytes Is Required for the Increase in B Cells and Bone Loss Caused by Estrogen Deficiency in Mice. *J Biol Chem.* 2016; 291(48): 24838–24850.
118. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell.* 2010; 142(2): 309–319.
119. Garcí-a-Testal A, Monzo’ A, Rabanaque G, Gonza’lez A, Romeu A. Evolution of the bone mass of hypertense menopausal women in treatment with fosinopril. *Med. Clin. (Barc).* 2006; 127: 692–694.
120. Garcia P, Schwenzer S, Slotta J E et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme stimulates fracture healing and periosteal callus formation—role of a local renin-angiotensin system. *Br J Pharmacol.* 2010; 159(8): 1672–80.
121. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas P D. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 1996; 11: 337–349.
122. Ghadiri-Anari A, Mortezaei-Shoroki Z, Modarresi M, Dehghan A. Association of lipid profile with bone mineral density in postmenopausal women in Yazd province. *Int J Reprod Biomed.* 2016; 14(9): 597–602.
123. Ghorabi S, Shab-Bidar S, Sadeghi O, Nasiri M, Khatibi SR, Djafarian K. Lipid Profile and Risk of Bone Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Endocr Res.* 2019; 44(4): 168–184.
124. Ghosh M, Majumdar SR. Antihypertensive medications, bone mineral density, and fractures: a review of old cardiac drugs that provides new insights into osteoporosis. *Endocrine.* 2014; 46(3): 397–405.
125. Gilsanz V, Chalfant J, Mo A O, Lee D C, Dorey F J, Mittelman S D. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 3387–3393.
126. Go J-H, Song Y-M, Park J-H, Park J-Y, Choi Y-H. Association between serum cholesterol level and bone mineral density at lumbar spine and femur neck in postmenopausal Korean women. *Korean J Fam Med.* 2012; 33:166–73.
127. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *J Clin Invest.* 2007; 117: 89–93.
128. Goulding A, Taylor R W. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1998; 63: 456–458.
129. Gradosova I, Zivna H, Palicka V, Hubena S, Svejkovska K, Zivny P. Protective effect of amlodipine on rat bone tissue after orchidectomy. *Pharmacology.* 2012; 89: 37–43.
130. Grant F D, Mandel S J, Brown E M, Williams G H, Seely E W. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 988–992.
131. Grgurevic A, Gledovic Z, Vujasinovic-Stupar N. Factor associated with postmenopausal osteoporosis: a case-control study of Belgrade women. *Women Health.* 2010; 50: 475–90.
132. Griffith J F, Yeung D K, Antonio G E, Wong S Y, Kwok T C, Woo J et al. Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation. *Radiology.* 2006; 241: 831–8.

133. Guney E, Kisakol G, Ozgen A G, Yilmaz C, Kabalak T. Effects of bisphosphonates on lipid metabolism. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29: 252–5.
134. Guri A J, Bassaganya-Riera J. Systemic effects of white adipose tissue dysregulation and obesity related inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 689–700.
135. Gutierrez-Rojas I, Lozano D, Nuche-Berenguer B, Moreno P, Acitores A, Ramos-Alvarez I et al. Amylin exerts osteogenic actions with different efficacy depending on the diabetic status. *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 365: 309–1510.
136. Haffner S M, Bauer R L. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism.* 1993; 42(6): 735–738.
137. Hagiwara H, Hiruma Y, Inoue A, Yamaguchi A, Hirose S. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. *J Endocrinol.* 1998; 156(3): 543–50.
138. Halici Z, Borekci B, Ozdemir Y, Cadirci E, Suleyman H. Protective effects of amlodipine and lacidipine on ovariectomy-induced bone loss in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 579: 241–245.
139. Hall T J, Schaubelin M. Hydrochlorothiazide inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 266–268.
140. Hanley D A, Brown J P, Tenenhouse A, Olszynsk W P, Ioannidis G, Berger C et al. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: Cross-sectional results from the Canadian Multi-centre Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.* 2003; 18: 784–790.
141. Harrington F, Murray A, Ford G A. Relationship of baroreflex sensitivity and blood pressure in an older population. *J Hypertens.* 2000; 18: 1629–23.
142. Hatton R, Stimpel M, Chambers TJ. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. *J Endocrinol.* 1997; 152(1): 5–10.
143. Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1991; 115: 1–6.
144. Helin-Salmivaara A, Korhonen M J, Lehenkari P et al. Statins and hip fracture prevention – a population based cohort study in women. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e48095.
145. Henry M J, Pasco J A, Nicholson G C et al. Prevalence of osteoporosis in Australian women: Geelong Osteoporosis Study. *J Clin Densitom.* 2000; 3 (3):261–268.
146. Hernández J L, Olmos J M, Pariente E, Martínez J, Valero C, García-Velasco P et al. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort study. *Menopause.* 2010; 17(5): 955–61.
147. Hernández J L, Olmos JM, Ramos C, Martínez M, De Juan J, Valero C. Serum lipids and bone metabolism in spanish men: the Camargo Cohort Study. *End J* 2010; 57: 51–60.
148. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013; 8(1–2): 136.
149. Hijazi N, Alourfi Z. Association between Hypertension, Antihypertensive Drugs, and Osteoporosis in Postmenopausal Syrian Women: A Cross-Sectional Study. *Adv Med.* 2020; 2020:7014212.
150. Hill E L, Turner R, Elde R. Effects of neonatal sympathectomy and capsaicin treatment on bone remodeling in rats. *Neuroscience* 1991; 44: 747–755.

151. Hippisley-Cox, J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: Prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*. 2009; 339: b4229.
152. Hiruma Y, Inoue A, Hirose S, Hagiwara H. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblast-rich populations of cells from rat calvariae. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 230(1): 176–8.
153. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/ RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490–495.
154. Holmberg A H, Nilsson P M, Nilsson J A, Akesson K. The association between hyperglycemia and fracture risk in middle age. A prospective, population-based study of 22,444 men and 10,902 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(3): 815–822.
155. Huang H H, Brennan T C, Muir M M, Mason R S. Functional alpha1- and beta2-adrenergic receptors in human osteoblasts. *J. Cell. Physiol*. 2009; 220: 267–275.
156. Huang X, Lv Y, He P, Wang Z, Xiong F, He L et al. HDL impairs osteoclastogenesis and induces osteoclast apoptosis via upregulation of ABCG1 expression. *Acta Biochim. Biophys. Sin*. 2018; 50: 853–861.
157. Hukkanen M, Platts L A, Lawes T, Girgis S I, Kontinen Y T, Goodship A E et al. Effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. *Bone*. 2003; 32: 142–149.
158. Hwang D K, Choi H J. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporos Int*. 2010; 21(3): 425–31.
159. Ibrahim S E, ElShishtawy H F, Helmy A, Galal Z A, Abdel Salam M H. Serum leptin concentration, bone mineral density and bone biochemical markers in a sample of Egyptian women: A possible relationship. *Egypt. Rheumatol*. 2011; 33: 171–177.
160. Iepsen E, Lundgren J, Hartmann B et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8): 2909–2917.
161. Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Tachiki T, Tamaki J et al. Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. *Bone*. 2017; 105: 18–25.
162. Indhavivadhana S, Rattanasrithong P. The relationship between bone mineral density and metabolic syndrome in peri-and post-menopausal Thai women. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292(5): 1127–33.
163. Ishii S, Cauley J A, Crandall C J, Srikanthan P, Greendale G A, Huang MH et al. Diabetes and femoral neck strength: findings from the Hip Strength Across the Menopausal Transition Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 190–7.
164. Ishikawa S, Iwasaki K, Komaki M, Ishikawa I. Role of ascorbic acid in periodontal ligament cell differentiation. *J. Periodontol*. 2004; 75: 709–716.
165. Ishikawa T, Hosaka YZ, Beckwitt C, Wells A, Oltvai ZN, Warita K. Concomitant attenuation of HMG-CoA reductase expression potentiates the cancer cell growth-inhibitory effect of statins and expands their efficacy in tumor cells with epithelial characteristics. *Oncotarget*. 2018; 9(50): 29304–29315.
166. Izu Y, Mizoguchi F, Kawamata A et al. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass. *J Biol Chem*. 2009; 284(8): 4857–64.
167. Jamal S A, Browner W S, Bauer D C, Cummings S R. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures. *J. Bone Miner. Res*. 1998; 13: 1755–1759.

168. Jamal S A, Cummings S R, Hawker G A. Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: a randomized trial. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19: 1512–1517.
169. Janghorbani M, Van Dam R M, Willett W C, Hu F B. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007; 166(5): 495–505.
170. Janković D, Janković I, Savić T, Dimić A. Povezanost lipidnog profila i koštane mase kod žena sa hiperholesterolemijom u postmenopauzalnom periodu života. *Internist.* 2010; 2(1): 67–72.
171. Jankowska E A, Rogucka E, Medras M. Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? A population-based study. *Andrologia.* 2001; 33: 384–389.
172. Javed F, Khan S A, Ayers E W, Aziz E F, Akram MS, Nadkarni G N et al. Association of hypertension and bone mineral density in an elderly African American female population. *J Natl Med Assoc.* 2012; 104: 172–8.
173. Jeon Y K, Lee J G, Kim S S, Kim B H, Kim S J, Kim Y K et al. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocr J.* 2011; 58(2): 87–93.
174. Jilka R G, Girsole G H, Passeri G, Williams D, Abrams J, Boyce B et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by IL-6. *Science* 1992; 257: 88–91.
175. Johansson H, Kanis JA, Oden A, McCloskey E, Chapurlat R D, Christiansen C et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29: 223–233.
176. Johansson H, Oden A, Lerner UH, Jutberger H, Lorentzon M, Barrett-Connor E et al. High serum adiponectin predicts incident fractures in elderly men: Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Sweden. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 1390–96.
177. Jones D H, Kong Y-Y, Penninger J M. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 32–39.
178. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: Can meta-analysis help?. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 106–111.
179. Jurimae J, Kums T, Jurimae T. Adipocytokine and ghrelin levels in relation to bone mineral density in physically active older women: longitudinal associations. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 381–385.
180. Kanis J A, Johnell O, Oden A et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int.* 2000; 11(8): 669–674.
181. Karlsson M K, Weigall S J, Duan Y et al. Bone size and volumetric density in women with anorexia nervosa receiving estrogen replacement therapy and in women recovered from anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3177–82.
182. Karra E, Batterham R L. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316: 120–28.
183. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011; 9: 48.
184. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014: 943162.
185. Kawai M, de Paula F J, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med.* 2012; 272: 317–29.
186. Kawai M, Rosen CJ. Insulin-like growth factor-I and bone: lessons from mice and men. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(7): 1277–1285.



187. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001; 142: 5050–5.
188. Kim B J, Ahn S H, Bae S J, Kim E H, Kim T H, Lee S H et al. Association between metabolic syndrome and bone loss at various skeletal sites in postmenopausal women: a 3-year retrospective longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2013; 24(8): 2243–52.
189. Kim H Y, Choe J W, Kim H K, Bae S J, Kim B J, Lee S H et al. Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcif Tissue Int*. 2010; 86(5): 350–8.
190. Kim J H, Choi H J, Kim M J, Shin C S, Cho N H. Fat mass is negatively associated with bone mineral content in Koreans. *Osteoporos Int*. 2012; 23: 2009–2016.
191. Kindler J M, Pollock N K, Laing E M et al. Insulin resistance and the IGF-I-cortical bone relationship in children ages 9 to 13 years. *J Bone Miner Res*. 2017; 32: 1537–45.
192. Kindler J M, Pollock N K, Laing E M et al. Insulin resistance negatively influences the muscle-dependent IGF-1-bone mass relationship in premenarcheal girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 199–205.
193. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: Analysis in a population-based U.S. sample. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92: 4161–4164.
194. Koh W P, Wang R, Ang L W, Heng D, Yuan J M, Yu M C. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care*. 2010; 33(8): 1766–1770.
195. Kondo A, Togari A. In vivo stimulation of sympathetic nervous system modulates osteoblastic activity in mouse calvaria. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E661–667.
196. Kosaka N, Uchii M. Effect of benidipine hydrochloride, a dihydropyridine-type calcium antagonist, on the function of mouse osteoblastic cells. *Calcif. Tissue Int*. 1998; 62: 554–556.
197. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2793–6.
198. Kunutsor S, Blom A, Whitehouse M, Kehoe P, Laukkanen J. Renin-angiotensin system inhibitors and risk of fractures: a prospective cohort study and meta-analysis of published observational cohort studies *Eur J Epidemiol*. 2017; 32: 947–959.
199. Kurokawa K. The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int* 1994; 45 ( Suppl 4 ): S97-S105.
200. Kwok T, Leung J, Zhang Y F, Bauer D, Ensrud K E, Barrett-Connor E et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Does the use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers affect bone loss in older men? *Osteoporos Int*. 2012; 23: 2159–2167.
201. La Croix A Z, Ott S, Ichikawa L et al. Low-dose HCTZ and preservation of bone mineral density in older adults. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 516–526
202. LaCroix A Z, Cauley J A, Pettinger M et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women’s Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med*. 2003; 139(2): 97–104.
203. Lajneuse D, Delalandre A, Guggino S E. Thiazide diuretics affect osteocalcin production in human osteoblasts at the transcription level without affecting vitamin D<sub>3</sub> receptors. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 894–901.
204. Lamparter S, Kling L, Schrader M, Ziegler R, Pfeilschifter J. Effects of angiotensin II on bone cells in vitro. *J Cell Physiol*. 1998; 175(1): 89–98.

205. Langlois J A, Harris T, Looker AC, Madans J. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 989–94.
206. Law P H, Sun Y, Bhattacharya S, Chhokar V S, Weber K T. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 142–146.
207. Lebrasseur N K, Achenbach S J, Melton L J et al. Skeletal muscle mass is associated with bone geometry and microstructure and serum insulin-like growth factor binding protein-2 levels in adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 2159–69.
208. Lee K. Metabolic syndrome and osteoporosis in relation to muscle mass. *Calcif. Tissue Int.* 2015; 97: 487–494.
209. Lee N K, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn J D, Confavreux C et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007; 130: 456–469.
210. Lee S J, Lee J Y, Sung J. Obesity and Bone Health Revisited: A Mendelian Randomization Study for Koreans. *J. Bone Miner. Res.* 2019; 34: 1058–1067.
211. Lee S W, Youm Y, Lee W J, Choi W, Chu S H, Park Y R et al. Appendicular skeletal muscle mass and insulin resistance in an elderly Korean population: the Korean social life, health and aging project-health examination cohort. *Diabetes Metab J.* 2015; 39(1): 37–45.
212. Lee S, Kim Y, White D A et al. Relationships between insulin sensitivity, skeletal muscle mass and muscle quality in obese adolescent boys. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66: 1366–8.
213. Leipzig R M, Cumming R G, Tinetti M E. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47: 40–50.
214. Li C, Zeng Y, Tao L, Liu S, Ni Z, Huang Q, Wang Q. Meta-analysis of hypertension and osteoporotic fracture risk in women and men. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 2309–18
215. Li H, Guo H, Li H. Cholesterol loading affects osteoblastic differentiation in mouse mesenchymal stem cells. *Steroids* 2013; 78: 426–433.
216. Li K, Xiu C, Zhou Q, Ni L, Du J, Gong T et al . A dual role of cholesterol in osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234: 2058–2066.
217. Li S, Guo H, Liu Y, Wu F, Zhang H, Zhang Z et al. Relationships of serum lipid profiles and bone mineral density in postmenopausal Chinese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 82: 53–58.
218. Li X, Gong X, Jiang W. Abdominal obesity and risk of hip fracture: A meta-analysis of prospective studies. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 2747–2757.
219. Lim L S, Fink H A, Blackwell T, Taylor B C, Ensrud K E. Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57: 855–862.
220. Lim L S, Fink H A, Kuskowski M A, Taylor B C, Schousboe J T, Ensrud K E. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the osteoporotic fractures in men study. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 735–740.
221. Lima J G, Lima N N, Nobrega L H, Jeronimo S M. Conversations between insulin and bone: Potential mechanism of high bone density in patients with Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. *Med Hypotheses.* 2016; 97: 94±7.
222. Liu C T, Broe K E, Zhou Y, Boyd S K, Cupples L A, Hannan M T et al. Visceral Adipose Tissue Is Associated With Bone Microarchitecture in the Framingham Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32: 143–150.
223. Liu J, Zhu L P, Yang X L et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone.* 2013; 54 (1): 151–156.

224. Lloyd J T, Alley D A, Hawkes W G et al. Body mass index positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch. of Osteop.* 2014; 9: 175.
225. Lo`wik C W, Nibbering P H, van de Ruit M, Papapoulos S E. Inducible production of nitric oxide in osteoblast-like cells and in fetal mouse bone explants is associated with suppression of osteoclastic bone resorption. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 1465–1472.
226. Looker AC, Eberhardt MS, Saydah SH. Diabetes and fracture risk in older U.S. adults. *Bone.* 2016; 82: 9–15.
227. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad M T, Gonzalez-Sanchez J L, Seclen S, Villena A et al. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2006; 29(3): 685–691.
228. Luegmayer E, Glantschnig H, Wesolowski G A, Gentile M A, Fisher J E, Rodan G A et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ.* 2004; 11 (Suppl. 1): S108–S118.
229. Lynn H, Kwok T, Wong S Y, Woo J, Leung P C. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone.* 2006; 38: 584–588.
230. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, Yu Q, Zillikens MC, Gao X, Rivadeneira F. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27(5): 319–332.
231. Maeda S, Miyaki A, Sasai H, Tsujimoto T, So R, Tanaka K. Lifestyle Modification Decreases Arterial Stiffness in Overweight and Obese Men: Dietary Modification vs. Exercise Training. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2015; 25: 69–77.
232. Maggi S, Noale M, Gallina P, Bianchi D, Marzari C, Limongi F et al. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61(5): 505–510.
233. Magni P, Dozio E, Galliera E, Ruscica M, Corsi MM. Molecular aspects of adipokine-bone interactions. *Curr Mol Med.* 2010; 10: 522–3210.
234. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K et al. Increased bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *J Endoc* 2008; 55: 143–51.
235. Makovey J, Chen J S, Hayward C, Williams F M, Sambrook P N. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone.* 2009; 44: 208–213.
236. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension.* 2007; 49(1): 40–47.
237. Manolagas S C, Jilka R L Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995; 332: 305–311
238. Maor G, Karnieli E. The insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) is involved in early bone growth in control and diabetic mice, but is regulated through the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinology.* 1999; 140(4): 1841–1851.
239. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(8): 629–639.
240. Matta C, Zákány R, Mobasheri A. Voltage-dependent calcium channels in chondrocytes: roles in health and disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17:43.

241. Mazziotti G, Bilezikian J, Canalis E et al. New understanding and treatments for osteoporosis. *Endocrine*. 2012; 41 (1):58–69.
242. McKeigue P M, Ferrie J E, Pierpoint T, Marmot M G. Association of early-onset coronary heart disease in South Asian men with glucose intolerance and hyperinsulinemia. *Circulation*. 1993; 87(1): 152–161.
243. Melton L J, Riggs B L, Leibson C L et al. A bone structural basis for fracture risk in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(12): 4804–4809.
244. Mendrick D L, Diehl A M, Topor L S et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci*. 2018; 162(1): 36–42.
245. Meyer H E, Tverdal A, Selmer R. Weight variability, weight change and the incidence of hip fracture: a prospective study of 39,000 middle-aged Norwegians. *Osteoporos Int*. 1998; 8: 373–8.
246. Migliaccio S, Greco E A, Fornari R et al. Skeletal alterations in women affected by obesity. *Aging Clin Exp Res*. 2013; 25(1): 35–7.
247. Moerman E J, Teng K, Lipschitz D A, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell*. 2004; 3: 379–89.
248. Molinuevo M S, Schurman L, McCarthy A D, Cortizo A M, Tolosa M J, Gangoiti M V et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 211–221
249. Moon H J, Kim S E, Yun Y P et al. Simvastatin inhibits osteoclast differentiation by scavenging reactive oxygen species. *Exp Mol Med*. 2011; 43 (11): 605–612.
250. Motyl K J, Rosen C J. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie*. 2012; 94: 2089–96.
251. Mpalaris V, Anagnostis P, Anastasilakis A D, Goulis D G, Doumas A, Iakovou I. Serum leptin, adiponectin and ghrelin concentrations in post-menopausal women: Is there an association with bone mineral density? *Maturitas*. 2016; 88: 32–6.
252. Muka T, Trajanoska K, Kieft-de Jong J C, Oei L, Uitterlinden A G, Hofman A et al. The Association between Metabolic Syndrome, Bone Mineral Density, Hip Bone Geometry and Fracture Risk: The Rotterdam Study. *PLoS One*. 2015; 10: e0129116.
253. Mundy G R. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*. 2007; 65: S147–151.
254. Mundy G, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999; 286 (5446):1946–1949.
255. Myers M G Jr, Heymsfield S B, Haft C, Kahn B B, Laughlin M, Leibel R L et al. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metab*. 2012; 15: 150–156.
256. Napoli N, Conte C, Pedone C, Strotmeyer E S, Barbour K E, Black D M et al. Insulin Resistance and Fracture Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(8): 3303–3310
257. Napoli N, Strotmeyer E S, Ensrud K E, Sellmeyer D E, Bauer D C, Hoffman A R et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia*. 2014; 57(10): 2057–2065.
258. Need A G; Morris H A, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am. J. Clin. Nutr*. 1993; 58: 882–885.
259. Nguyen T V, Sambrook P N, Eisman J A. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 1458–67.
260. Niemeier A, Schinke T, Heeren J, Amling M. The role of apolipoprotein E in bone metabolism. *Bone*. 2012 Feb;50(2):518–24. .

261. Nozue T, Kawashiri M A, Higashikata T, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J et al. Cholesterol-years score is associated with development of senile degenerative aortic stenosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13(6): 323–8.
262. Nuti R, Brandi M L, Checchia G et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures *Internal and Emergency Medicine*. 2019; 14: 85–102.
263. Ogata N, Chikazu D, Kubota N et al. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest*. 2000; 105(7): 935–943.
264. Okayasu M, Nakayachi M, Hayashida C, Ito J, Kaneda T, Masuhara M et al. Low-density lipoprotein receptor deficiency causes impaired osteoclastogenesis and increased bone mass in mice because of defect in osteoclastic cell-cell fusion. *J. Biol. Chem*. 2012; 287: 19229–19241.
265. Olijhoek J K, van der Graaf Y, Banga J D, Algra A, Rabelink T J, Visseren FL. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2004; 25: 342–348.
266. Ong T, Opinder S, Tan W, Marshall L. A United Kingdom perspective on the relationship between body mass index (BMI) and bone health: A cross sectional analysis of data from of Nottingham Fracture Liaison Service. *Bone* 2014; 59: 207–10.
267. Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 1105–1112.
268. Pacifici R, Brown C, Puscheck E. The effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 5134–5138.
269. Palaniappan L, Carnethon M R, Wang Y, Hanley A J, Fortmann SP, Haffner SM et al. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004; 27(3): 788–93.
270. Panahi N, Soltani A, Ghasem-Zadeh A, Shafiee G, Heshmat R, Razi F et al. Associations between the lipid profile and the lumbar spine bone mineral density and trabecular bone score in elderly Iranian individuals participating in the Bushehr Elderly Health Program: a population-based study. *Arch Osteoporos*. 2019; 14(1): 52.
271. Pandit K, Goswami S, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Chowdhury S. Metabolic syndrome in South Asians. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(1): 44–55.
272. Papachristou DJ, Blair HC. Bone and high-density lipoprotein: The beginning of a beautiful friendship. *World J. Orthop*. 2016; 7: 74–77.
273. Parhami F, Jackson S M, Tintut Y, Le V, Balucan J P, Territo M, Demer L L. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(12): 2067–78.
274. Parhami F, Mody N, Gharavi N, Ballard A J, Tintut Y, Demer L L. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Mineral Res* 2002; 17: 1997- 2003.
275. Park K K, Kim S J, Moon E S. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in postmenopausal Korean women. *Gynecol Obstet Invest*. 2010; 69: 145–52.
276. Park Y W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield S B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med*. 2003; 163(4):427–36.

277. Pasco J A, Henry M J, Sanders K M, Kotowicz M A, Seeman E, Nicholson GC.  $\beta$ -adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 19–24.
278. Patsch J M, Burghardt A J, Yap S P et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res*. 2013; 28(2): 313–324.
279. Patsch J M, Li X, Baum T, Yap S P, Karampinos D C, Schwartz A V, Link T M. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res*. 2013; 28(8): 1721–8.
280. Pelton K, Krieder J, Joiner D, Freeman M R, Goldstein S A, Solomon KR. Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype. *Am. J. Pathol.* 2012; 181: 928–936.
281. Perezcastrillon J L, Justo I, Sanzcantalapiedra A, Pueyo C, Hernandez G, Duenas A. Effect of the Antihypertensive Treatment on the Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture. *Curr Hypertens Rev.* 2005; 1:61–66.
282. Perez-Castrillón JL, Justo I, Silva J et al. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2003; 16: 233- 235.
283. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine reviews.* 2002; 23: 90–119.
284. Pitroda A P, Harris S S, Dawson-Hughes B. The association of adiposity with parathyroid hormone in healthy older adults. *Endocrine.* 2009; 36: 218–23.
285. Pittas A G, Harris S S, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(3): 827–832.
286. Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani PG. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 922- 926.
287. Ponholzer A, Temml C, Rauchenwald M, Marszalek M, Madersbacher S. Is the metabolic syndrome a risk factor for female sexual dysfunction in sexually active women? *Int J Impot Res.* 2008; 20(1): 100–4.
288. Pramojanee S N, Phimphilai M, Kumphune S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Decreased jaw bone density and osteoblastic insulin signaling in a model of obesity. *J Dent Res.* 2013; 92: 560–5
289. Prieto-Alhambra D, Premaor M O, Fina Avilés F, Hermosilla E, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: A population-based study in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27: 294–300.
290. Puig J C, Mateos F A, Ramos T H, Lavilla M P, Capitan M C, Gil A. Albumin excretion rate and metabolic modifications in patients with essential hipertensión. Effects of two angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1994; 7: 46–51.
291. Pun K K, Lau P, Ho P W. The characterization, regulation, and function of insulin receptors on osteoblast-like clonal osteosarcoma cell line. *J Bone Miner Res.* 1989; 4(6): 853–862.
292. Querfeld U, Hoffmann M M, Klaus G, Eifinger F, Ackerschott M, Michalk D et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2158–64.
293. Ralston S H, Todd D, Helfrich M, Benjamin N, Grabowski P S. Human osteoblast-like cells produce nitric oxide and express inducible nitric oxide synthase. *Endocrinology.* 1994; 135: 330–336.

294. Reid I R, Ames R W, Orr-Walker B et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomised controlled trial. *Am J Med* 2000; 109: 362–370.
295. Reid I R, Evans M C, Cooper G J, Ames R W, Stapleton J. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol.* 1993; 265(4 Pt 1): E655–E659
296. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008; 19: 595–606.
297. Reilly M P, Rader D J. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation.* 2003; 108(13): 1546–51.
298. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Effects of long-term treatment with loop diuretics on bone mineral density, calcitropic hormones and bone turnover. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 176–184.
299. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21: 163–170.
300. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21: 1811–1817.
301. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with betablockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J. Hypertens.* 2006; 24: 581–589.
302. Rejnmark L, Vestergaard P, Pedersen R.A, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis: a randomized, doubleblinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausa osteopenic women. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003; 33: 41–50.
303. Riedt C S, Cifuentes M, Stahl T, Chowdhury H A, Schlusser Y, Shapses S A. Overweight postmenopausal women lose bone with moderate weight reduction and 1 g/day calcium intake. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(3): 455–63.
304. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta J L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017; 11(8): 215–225.
305. Rodrigues W F, Madeira M F, da Silva T A, Clemente-Napimoga J T, Miguel C B, Dias-da-Silva V J et al. Low dose of propranolol downmodulates bone resorption by inhibiting inflammation and osteoclast differentiation. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 165: 2140–2151.
306. Roodman G D. Role of cytokines in the regulation of bone resorption. *Calcif Tissue Int.* 1993; 53: S94–8.
307. Rosen C J, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med.* 2009; 122: 409–14.
308. Rubin M R, Schwartz A V, Kanis J A, Leslie W D. Osteoporosis Risk in Type 2 Diabetes Patients. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2013; 8(5): 423–425.
309. Ruths S, Bakken M S, Ranhoff A H, Hunskaar S, Engesaeter L B, Engeland A. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. *BMC Geriatr.* 2015; 15: 153.
310. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20(2): 12.
311. Salcuni A S, Palmieri S, Carnevale V, Morelli V, Battista C, Guarnieri V et al. Bone involvement in aldosteronism. *J. Bone Miner Res.* 2012; 27: 2217–2222.

312. Samelson E J, Cupples L A, Hannan M T, Wilson P W, Williams S A, Vaccarino V. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone* 2004; 34: 557–561.
313. Sanbe T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Tamaki N, Yamamoto T. Oral administration of vitamin C prevents alveolar bone resorption induced by high dietary cholesterol in rats. *J. Periodontol.* 2007; 78: 2165–2170.
314. Sarasin F P, Louis-Simonet M, Carballo D, Slema S, Junod AP, Unger FP. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J Emerg Med.* 2002; 20: 497–50
315. Schlienger R G, Kraenzlin M E, Jick S S, Meier C R. Use of bblockers and risk of fractures. *JAMA* 2004; 292: 1326–1332.
316. Schoofs M, Van der Klift M, Hofman A et al. Thiazide diuretic and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003; 139: 476–482.
317. Schuit S C, van der Klift M, Weel A E, de Laet C E, Burger H, Seeman E et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004; 34(1): 195–202.
318. Schwartz A V, Sigurdsson S, Hue TF, Lang T F, Harris T B, Rosen C J et al. Vertebral bone marrow fat associated with lower trabecular BMD and prevalent vertebral fracture in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 2294–300.
319. Schwartz A V. Marrow fat and bone: review of clinical findings. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 40.
320. Shanbhogue V V, Finkelstein J S, Bouxsein ML, Yu E W. Association Between Insulin Resistance and Bone Structure in Nondiabetic Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(8): 3114–22.
321. Shapses S A, Pop C, Schneider S H. Vitamin D in Obesity and Weight Loss. In: Weaver CM, Daly RM, Bischoff-Ferrari H, editors. *Nutritional Aspects of Osteoporosis*. Springer; London: 2016; 9–16.
322. Shapses S A, Pop L C, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutr Res.* 2017; 39: 1–13.
323. Sharma D K, Anderson P H, Morris H A, Clifton P M. Visceral Fat Is a Negative Determinant of Bone Health in Obese Postmenopausal Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(11): 3996.
324. Shen W, Chen J, Punyanitya M, Shapses S, Heshka S, Heymsfield S B. MRI-measured bone marrow adipose tissue is inversely related to DXA-measured bone mineral in Caucasian women. *Osteoporos Int.* 2007; 18(5) :641–7.
325. Shimizu H, Nakagami H, Osako M K et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2008; 22(7): 2465–75.
326. Shin D, Kim S, Kim K H, Lee K, Park S M. Association between insulin resistance and bone mass in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(3): 988–995.
327. Shu A, Yin M T, Stein E et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2012; 23(2): 635–641.
328. Sigurdsson G, Franzson L. Increased bone mineral density in a population-based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J. Intern. Med.* 2001; 250: 51–56



329. Silverman N E, Nicklas B J, Ryan A S. Addition of aerobic exercise to a weight loss program increases BMD, with an associated reduction in inflammation in overweight postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84: 257–65.
330. Simmons D, Thompson C F. Prevalence of the metabolic syndrome among adult New Zealanders of Polynesian and European descent. *Diabetes Care.* 2004; 27(12): 3002–3004.
331. Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, Kulug T, Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol Int.* 2009; 29: 885–890.
332. Skoradal M B, Helge E W, Jørgensen N R, et al. Osteogenic impact of football training in 55- to 70-year-old women and men with prediabetes. *Scand J Med Sci Sports* 2018; 28(Suppl. 1): 52–601.
333. Smith B J, Lerner M R, Bu S Y, Lucas E A, Hanas J S, Lightfoot S A et al. Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation. *Bone* 2006; 38: 378–386.
334. Solomon D H, Avorn J, Canning C F, Wang P S. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005; 118(12): 1414.
335. Solomon D H, Mogun H, Garneau K, Fischer M A. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2011; 26(7): 1561–7.
336. Soltani S, Hunter GR, Kazemi A, Shab-Bidar S. The effects of weight loss approaches on bone mineral density in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2016; 27(9):2655–2671.
337. Song H J, Lee J, Kim Y J, Jung S Y, Kim H J, Choi N K et al. Park B J.  $\beta$ 1 selectivity of  $\beta$ -blockers and reduced risk of fractures in elderly hypertension patients. *Bone.* 2012; 51(6):1008–15.
338. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017; 4(1): 46–56.
339. Srikanthan P, Crandall C J, Miller-Martinez D, Seeman T E, Greendale G A, Binkley N et al. Insulin resistance and bone strength: findings from the study of midlife in the United States. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 796–803.
340. Stolk R P, Van Daele P L, Pols HA et al. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: the Rotterdam Study. *Bone.* 1996; 18(6): 545–549.
341. Strotmeyer E S, Cauley J A, Schwartz A V et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1084–91.
342. Strotmeyer E S, Cauley J A, Schwartz A V, Nevitt M C, Resnick H E, Bauer D C et al. Non-traumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(14): 1612–1617.
343. Sukumar D, Ambia-Sobhan H, Zurfluh R, Schlüssel Y, Stahl TJ, Gordon C L et al. Areal and volumetric bone mineral density and geometry at two levels of protein intake during caloric restriction: a randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(6): 1339–48.
344. Sukumar D, Schlüssel Y, Riedt C S, Gordon C, Stahl T, Shapses S A. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 635–45.
345. Szulc P, Seeman E, Duboeuf F et al. Bone fragility: failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1856–63.

346. Szulc P, Varennes A, Delmas P D, Goudable J, Chapurlat R. Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk—the MINOS study. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(6): 1446–1454
347. Takeda S, Eleftheriou F, Karsenty G et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111: 305–317.
348. Thomas D M, Udagawa N, Hards DK, Quinn J M, Moseley JM, Findlay D M et al. Insulin receptor expression in primary and cultured osteoclast-like cells. *Bone.* 1998; 23(3): 181–186.
349. Thomas G N, Ho S Y, Janus E D, Lam K S, Hedley A J, Lam T H. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) prevalence of the metabolic syndrome in a Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 67(3): 251–257.
350. Thrailkill K M, Lumpkin C K Jr, Bunn R C, Kemp S F, Fowlkes J L. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289(5): E735–E745.
351. Tintut Y, Demer L L. Effects of bioactive lipids and lipoproteins on bone. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 53–59.
352. Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A, Tetradis S, Territo M, Demer L L. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFκB ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway. *J Biol Chem.* 2002; 277(16): 14221–6.
353. Togari A. Adrenergic regulation of bone metabolism: possible involvement of sympathetic innervation of osteoblastic and osteoclastic cells. *Microsc Res Tech* 2002; 58: 77–84.
354. Tonks K T, White C P, Jacqueline R, Center J R, Samocha-Bonet D, Jerry R et al. Bone Turnover Is Suppressed in Insulin Resistance, Independent of Adiposity *Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(4): 1112–1121.
355. Toulis K A, Hemming K, Stergianos S, Nirantharakumar K, Bilezikian J P. β-Adrenergic receptor antagonists and fracture risk: a meta-analysis of selectivity, gender, and site-specific effects. *Osteoporos Int.* 2014; 25(1): 121–9.
356. Toulis K A, Nirantharakumar K, Ryan R, Marshall T, Hemming K. Bisphosphonates and glucose homeostasis: a population-based, retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5): 1933–1940.
357. Townsend R, DiPette D J, Evans R R et al. Effects of calcium channel blockade on calcium homeostasis in mild to moderate essential hypertension. *Am J Med Sci* 1990; 300: 133–137.
358. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 704–707.
359. Udagawa N, Takahashi N, Jimi E, Matsuzaki K, Tsurukai T, Itoh K, Nakagawa N et al. Osteoblasts / Stromal Cells Stimulate Osteoclast Differentiation factor/RANKL but not Macrophage Colony Stimulating Factor. *Bone* 1999; 25:517–523.
360. Ushijima K, Liu Y, Maekawa T, Ishikawa E, Motosugi Y, Ando H et al. Protective effect of amlodipine against osteoporosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 635: 227–230.
361. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 703–11
362. Verroken C, Zmierzak H G, Goemaere S et al. Insulin resistance is associated with smaller cortical bone size in non-diabetic men at the age of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 1807–15.

363. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007; 18(4): 427–444.
364. Vijayakumar R and Büsselfberg D. “Osteoporosis: An under-recognized public health problem: Local and global risk factors and its regional and worldwide prevalence.” *Journal of local and global health science.* 2016; 1: 2.
365. Villareal D T, Fontana L, Weiss E P, Racette S B, Steger-May K, Schechtman K B et al. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 2502–10.
366. von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.* 2007; 18(10): 1337–44.
367. Walsh J S, Evans A L, Bowles S, Naylor K E, Jones K S, Schoenmakers I et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103: 1465–1471.
368. Wang D, Liu N, Gao Y, Li P, Tian M. Association between metabolic syndrome and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese peoples. *Cell Biochem. Biophys.* 2014; 70: 1297–1303.
369. Wang H H, Lee D K, Liu M, Portincasa P, Wang D Q. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020; 23(3): 189–230.
370. Wang J, Li XM, Hong Y. The study of correlation between serum adiponectin and the levels of lipid metabolism and bone metabolism biochemical marker in postmenopausal osteoporosis. *J Pract Obstet Gynecol.* 2014; 30: 828–830.
371. Wang Z, Li Y, Zhou F, Piao Z, Hao J. Effects of Statins on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(22): e3042.
372. Wasnich R D, Davis J W, He Y F, Petrovich H, Ross P D. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorthalidone and bone loss in elderly women. *Osteoporos. Int.* 1995; 5: 247–251.
373. Wasnich R, Davis J, Ross P, Vogel J. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. *BMJ* 1990; 301: 1303–1305.
374. Wei J, Ferron M, Clarke C J, Hannun Y A, Jiang H, Blarer W S et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest.* 2014; 124(4): 1–13.
375. Wei J, Karsenty G. Bone as a site of insulin resistance in type 2 diabetes. *BMC Proc.* 2012; 6: 74
376. Weivoda M M, Hohl R J. Effects of farnesyl pyrophosphate accumulation on calvarial osteoblast differentiation. *Endocrinology.* 2011; 152 (8):3113–3122.
377. Welty T K, Lee E T, Yeh J, Cowan L D, Go O, Fabsitz R R et al. Cardiovascular disease risk factors among American Indians. The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1995; 142(3): 269–287.
378. Wiens M, Etmnan M, Gill SS, Takkouche B. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a metaanalysis of observational studies. *J. Intern. Med.* 2006; 260: 350–362.
379. Wilson P W, Kannel W B, Silbershatz H, D’Agostino R B. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1999; 159(10): 1104–9.

380. Wong S K, Chin K-Y, Suhaimi F H, Ahmad F and Ima-Nirwana S. The Relationship between Metabolic Syndrome and Osteoporosis: A Review *Nutrients*. 2016; 8(6): 347.
381. Wortsman J, Matsuoka L Y, Chen T C, Lu Z, Holick M F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(3): 690–3.
382. Xiong J, Piemontese M, Onal M, Campbell J, Goellner JJ, Dusevich V, Bonewald L, Manolagas SC, O’Brien CA. Osteocytes, not Osteoblasts or Lining Cells, are the Main Source of the RANKL Required for Osteoclast Formation in Remodeling Bone. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138189.
383. Xu S and Yu J J. Beneath the minerals, a layer of round lipid particles was identified to mediate collagen calcification in compact bone formation. *Biophys J*. 2006; 91: 4221–4229.
384. Yakar S, Canalis E, Sun H et al. Serum IGF-1 determines skeletal strength by regulating subperiosteal expansion and trait interactions. *J Bone Miner Res*. 2009; 24: 1481–92.
385. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr. J*. 2002; 49: 211–217.
386. Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, Tanaka K, Takaoka S, Sugimoto T. Increased low-density lipoprotein cholesterol level is associated with non-vertebral fractures in postmenopausal women. *Endocrine* 2015; 48: 279–286.
387. Yang J, Hong N, Shim J-S, Rhee Y, Kim HC. Association of Insulin Resistance with Lower Bone Volume and Strength Index of the Proximal Femur in Nondiabetic Postmenopausal Women. *J Bone Metab* 2018; 25: 123–132.
388. Yang L, Lv X, Wei D, Yue F, Guo J, Zhang T. Metabolic syndrome and the risk of bone fractures: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Bone*. 2016; 84: 52–56.
389. Yang S, Nguyen N D, Center J R, Eisman J A, Nguyen T V. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 97–103.
390. Yang S, Nguyen N D, Center J R, Eisman J A, Nguyen T V. Association between beta-blocker use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Bone*. 2011; 48(3): 451–5.
391. Yang S, Nguyen N D, Eisman J A, Nguyen T V. Association between beta-blockers and fracture risk: a Bayesian meta-analysis. *Bone* 2012; 51: 969–974.
392. Yang Y, Liu G, Zhang Y, Xu G, Yi X, Liang J et al. Association Between Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Serum Cholesterol Levels in Type 2 Diabetes. *Front. Endocrinol*. 2018; 9: 646.
393. Yazdanpanah H, Sedighi S, Rajabi M, Osati S, Dehghan A, Ehrampoush E et al. Lipid Profiles as a Possible Contributor to Osteoporosis. *GMJ* 2018; 29: 191–195
394. Yazici S, Yazici M, Korkmaz U et al. Relationship between blood pressure levels and bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Arch Med Sci*. 2011; 7(2): 264–270.
395. Ye Z, Lu H, Liu P. Association between essential hypertension and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 68916–68927.
396. Yeung D K, Griffith J F, Antonio G E, Lee FK, Woo J, Leung P C. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 22(2): 279–85.
397. You L, Sheng Z Y, Tang C L, Chen L, Pan L, Chen, J Y. High cholesterol diet increases osteoporosis risk via inhibiting bone formation in rats. *Acta Pharmacol. Sin*. 2011; 32: 1498–1504.
398. Yu E W, Putman M S, Derrico N, Abrishamian-Garcia G, Finkelstein J S, Bouxsein M L. Defects in cortical microarchitecture among African-American women with type 2 diabetes. *Osteoporos Int*. 2015; 26(2): 673–679.

399. Zhang M, Yagang L, Ying L, Xuena P, Binbin L, Zhong G et al. Study on the influencing factors for bone mineral density among 24831 people in Changchun. *Chinese Journal of Osteoporosis*. 2012; 2: 125–27.
400. Zhang P, Peterson M, Su G L, Wang S C. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101: 337–43.
401. Zhang Q, Zhou J, Wang Q, Lu C, Xu Y, Cao H et al. Association Between Bone Mineral Density and Lipid Profile in Chinese Women. *Clin Interv Aging*. 2020; 15: 1649–1664.
402. Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M and Qu X. The Impact of Glucagon-Like Peptide-1 on Bone Metabolism and Its Possible Mechanisms. *Front. Endocrinol*. 2017; 8: 98.
403. Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tang J, Gao Y et al. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161:723–9.
404. Zofkova´ I, Kancheva R L. The effect of nifedipine on serum parathyroid hormone and calcitonin in postmenopausal women. *Life Sci*. 1995; 57: 1087–1096.
405. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2020). *World Population Ageing 2019*. ([www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf](http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf)).
406. Kinsella K, Wan H. An aging world: 2008. U.S. Census Bureau. *International Population Reports*. 2009; 95: 09–01 ([www.census.gov/prod/2009pubs/p95-09-1.pdf](http://www.census.gov/prod/2009pubs/p95-09-1.pdf))
407. International Osteoporosis Foundation. *The Global Burden of Osteoporosis. What you need to know*, Available (Last accessed December 2019) (<https://www.osteoporosis.foundation/> )
408. International Osteoporosis Foundation (IOF). *Broken bones, broken lives: A roadmap to solve the fragility fracture crisis in Europe* (Last accessed January 2020) ([www.share.iofbonehealth.org/EU-6 Material/Reports/IOF%20Report\\_EU.pdf](http://www.share.iofbonehealth.org/EU-6%20Material/Reports/IOF%20Report_EU.pdf)).
409. World Health Organization. *Obesity and overweight* (Last accessed June 2021) ([www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)).
410. <https://cdn.nof.org/wp-content/uploads/2015/12/Osteoporosis-Fast-Facts.pdf>
411. [www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9)

## БЛАГОДАРНОСТИ

- Към научния ми ръководител **проф. К. Христов** за пълната подкрепа по време на разработването на дисертационния труд, както и за професионалното ми изграждане като лекар и ендокринолог;
- Към **доц. М. Бояджиева** за безценните идеи и съвети по време на разработването на дисертационния труд, както и за професионалното ми изграждане като лекар и ендокринолог;
- Към лекарите и медицинските сестри от **Клиниката по ендокринология**, които бяха неизменна част от практическата работа с пациентите;
- Към **доц. Я. Бочева** и нейния екип от **Централна клинична лаборатория** за изработването на лабораторните проби;
- Не на последно място благодаря на **семейството ми** за разбирането, безкрайното търпение и обичта, с която ме обграждат.