



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**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на
научна и образователна степен „Доктор“
Научна специалност: Ендокринология

Научен ръководител:

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

Научни консултанти:

Доц. д-р Мила Бояджиева, д.м.

Доц. д-р Яна Бочева, д.м.

Рецензенти:

Проф. д-р Михаил Боянов, д.м.н.

Доц. д-р Мира Сидерова, д.м.

Варна, 2022

Дисертационният труд съдържа 174 стандартни страници и е онагледен с 22 таблици и 84 фигури. Библиографската справка съдържа 411 заглавия, от които 3 на кирилица и 408 на латиница. Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет към Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 02.03.2022 г. от часа на открито заседание на Научното жури във виртуалната зала на електронната платформа Webex към Медицински университет – Варна. Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, ул. „Марин Дринов“ 55 и на интернет страницата на Университета (mu-varna.bg).

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
1. Увод	6
2. Цел и задачи.....	7
3. Материали и методи	7
4. Резултати и обсъждане	11
4.1. Оценка на костното здраве	11
4.2. Оценка и анализ на връзката на възрастта и давността на менопаузата с костното здраве	20
4.3. Оценка и анализ на връзката на антропометричните параметри с костното здраве	24
4.4. Оценка и анализ на връзката на въглехидратната обмяна с костното здраве.....	34
4.5. Оценка и анализ на връзката на липидната обмяна с костното здраве.....	45
4.6. Оценка и анализ на връзката на инфламаторни маркери с костното здраве.....	57
4.7. Оценка и анализ на връзката на артериалното налягане и антихипертензивната терапия с костното здраве	60
4.8. Оценка и анализ на връзката на метаболитния синдром с костното здраве	70
4.9. Определяне на рисков профил за костно здраве в постменопаузална възраст.....	80
ИЗВОДИ	83
ПРИНОСИ	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	89
НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	89
БЛАГОДАРНОСТИ	89

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АН	артериално налягане
АХ	артериална хипертония
АФ	алкална фосфатаза
ДАН	диастолно АН
ИТМ	индекс на телесната маса
ИР	инсулинова резистентност
КГ	кръвна глюкоза
КМП	костна минерална плътност
MetC	метаболичен синдром
нАХ	новодиагностицирана АХ
ОГТТ	орален глюкозо-толерантен тест
ОТ	обиколка на талията
ПТХ	паратхормон
САН	систолично АН
ССЗ	сърдечносъдови заболявания
T2D	тип 2 захарен диабет
ТТ	телесно тегло
ACEi	инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим
ARB	ангиотензин рецепторен блокер
BB	бета-блокер
BMD	bone mineral density
BMI	body mass index
CRP	C-реактивен протеин
DEXA	двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия
DPD/Cr	пирилинкс D/креатинин в урината
eGFR	гломерулна филтрация
FRAX score	калкулатор за оценка на риска от счупване
HDL	лопопротеини с висока плътност
HF	бедрена фрактура
HOMA-IR	хомеостазен модел за оценка на инсулинова резистентност
LDL	лопопротеини с ниска плътност

MBRs	маркери за костно ремоделиране
MOF	големи остеопоротични фрактури
MSC	мезенхимни стволови клетки
OC	остеокалцин
TBS	трабекуларен костен скор
TC	общ холестерол
TG	триглицериди
TNF alfa	тумор-некротичен фактор алфа
25(OH)D	25-хидрокси витамин D

1. Увод

Остеопорозата в световен мащаб е най-често срещаното метаболитно костно заболяване. Тя е ескалиращ обществено-здравен проблем. Независимо от това много често не се диагностицира и лекува своевременно, тъй като протича клинично безсимптомно преди да настъпят фрактури. Това скелетно нарушение е с мултифакторна генеза, което се развива на базата на генетични фактори и фактори на околната среда. Резултат е 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. Счупванията от своя страна представляват значителна тежест както за индивида, така и за обществото, тъй като са свързани с висока заболеваемост, смъртност и значителни разходи за здравеопазване. Ясно е, че женският пол е засегнат в по-голяма степен от този здравен проблем. Една от причините е, че жените имат по-ниска костна маса, отколкото мъжете. От друга страна, при жените се наблюдава процес на бърза костна загуба след настъпване на менопаузата (МП) и свързаната с нея овариална недостатъчност.

Метаболитният синдром (МетС) е друг много чест и социално значим глобален проблем, също свързан с повишена заболеваемост и смъртност, тъй като представлява съвкупност от рискови фактори, които предразполагат към развитието на тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) и сърдеюносъдови заболявания (ССЗ). 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 върху кардио-метаболитния профил. Малко се знае обаче за факторите, които определят евентуалните връзки между костното здраве и МетС.

За асоциацията между остеопорозата и МетС 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 MetC следва да се разглеждат двупосочно.

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

2. Цел и задачи

2.1. Цел: Да се установи връзка между костното здраве при постменопаузални жени и техния метаболитен профил чрез съпоставка на някои метаболитни параметри и инфламаторни маркери и да се оцени взаимовръзката на метаболитния синдром с костния интегритет.

2.2. Задачи: 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. 2. Оценка и анализ на връзката на възрастта и давността на МП с костното здраве. 3. Оценка и анализ на връзката на някои антропометрични, хормонални, метаболитни 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 метаболитния синдром с костното здраве в постменопаузална възраст. 6. Определяне на рисков профил за компроментирано костно здраве в постменопаузална възраст.

3. Материали и методи

3.1. Селекция на участниците: В периода 09.2019 г. – 10.2020 г. се подбраха за изследване постменопаузални жени на възраст > 45 години 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 ≥ 1 г. **Исключващи критерии:** 1. Жени без подписано информирано съгласие за включване в проучването; 2. Жени с ятрогенна и преждевременна МП (< 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.

3.2. Клинични методи: Участниците преминаха през структурирано медицинско интервю и задълбочен медицински преглед. Бяха определени ръст (см), телесно тегло (ТТ) (кг), обиколка на талията (ОТ) (см). Артериалното налягане (АН) беше измерено 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 мин. В зависимост от наличието и степента на увреждане на прицелните органи според медицинската документация, съобразно класификацията на СЗО, лицата с артериална хипертония (АХ) бяха разпределени в 3 групи: I стадий АХ; II стадий АХ; III стадий АХ.

3.3. 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°C до изработването на маркера за костно формиране остеокалцин (ОС) и проинфламаторния цитокин TNF alfa. От капилярна кръв, взета сутрин на гладно, е определено нивото на Ca^{2+} . Взета беше и проба от първа порция сутрешна урина, която се съхрани на -70°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-C и изчисляване на LDL-C (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). **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). **Инфламаторни параметри:** **CRP:** определен чрез имунотурбидиметричен анализ (анализатор Olympus и Advia 1800). **Тумор некрозис фактор алфа (TNF alfa):** Серумните нива са измерени чрез ELISA-метод с готов тестов набор (Diaclone, Франция). Методът отчита качествено и количествено нивото на 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.

Маркери на костната обмяна: **Маркер за костно формиране остеокалцин:** определен чрез хемилуминисцентен имуноанализ с анализатор Immulite 2000. Методът определя количеството на интактните молекули ОС и не отчита фрагментните форми. Изследванията са направени според протоколните изисквания на производителя. Серумните нива на ОС са отчетени в ng/ml при референтни граници < 2.2–22 ng/ml. **Маркер за костна резорбция Beta Crosslaps:** определен чрез електрохемилуминисцентен имуноанализ с анализатор Sabas 6000. Този анализ определя количествено всички фрагменти от разграждането на колаген тип I. Серумните нива на Beta-crosslaps са отчетени в ng/ml при референтни граници за постменопаузална възраст 0.104–1.008 ng/ml. **Маркер 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 креатинина 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 mmol/mmol при референтни граници за жени в постменопаузална възраст 3.0–7.4 nmol/mmol.

Нивото на 25-хидрокси витамин D (25(OH)D), ТСХ, ПТХ, инсулин: определени чрез хемилуминисцентен имуноанализ на анализатор Immulite 2000.

3.4. 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 и на 120 мин. Изчисляване на **НОМА-index** (homeostasis model assessment) по формулата: серумен инсулин на гладно (mIU/L) × плазмена глюкоза на гладно (mmol/L) / 22.5.

3.5. 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 Bx-1L (GE Medical, Madison, WI, USA). Чрез Инструмент за оценка на риска от счупване – Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) (<https://www.sheffield.ac.uk>) се определиха 10-годишната вероятност за бедрена фрактура (HF) и 10-годишната вероятност за голяма остеопоротична фрактура (MOF). Изчисляването на фрактурния риск се проведе по формула за кавказката раса, като се използва BMD (g/cm²) на бедрена шийка.

3.6. Статистически анализ: Данните са обработени с 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) – c^2 , t-test; Графичен и табличен метод на изобразяване на получените резултати.

4. Резултати и обсъждане

4.1. Оценка на костното здраве

В проучването са включени 84 лица. Те са на възраст от 46 до 75 г. (средна възраст в общата извадка 60.54 ± 7.07 г.). Давността на МП е между 1 и 24 г. (средна давност на МП в общата извадка 11.45 ± 6.62 г.

Оценка на костното здраве според проведената остеоденситометрия

Съобразно резултатите от проведената DEXA 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: **здрави контроли** – T-score ± 1 SD, **остеопения** – T-score от -1 до $-2,5$ SD и **остеопороза** – T-score $\leq -2,5$ SD (фиг. 1).



Фигура 1. Разпределение на изследваните лица според КМП

Проведеният сравнителен анализ на оценените клинично-лабораторни показатели между анализиранияте според КМП е представен на таблица 1. Не беше установена съществена разлика по отношение на тютюнопушенето и алкохолната консумация.

Таблица 1. Сравнителна характеристика на оценените клинично-лабораторни показатели между анализиранияте според КМП групи (mean \pm SD)

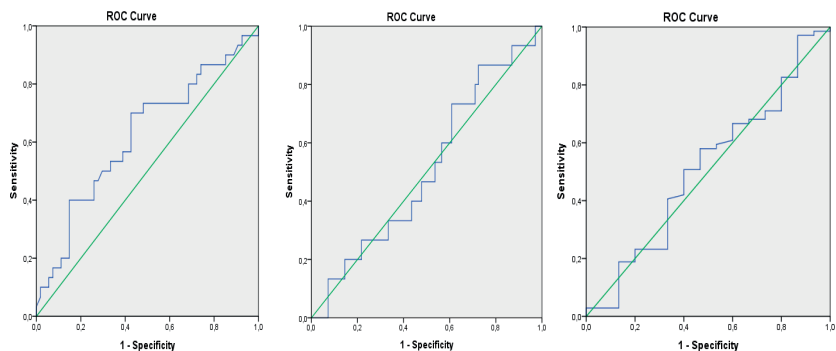
Показател	Здрави контроли	Остеопения	Остеопороза	P value
Възраст (г)	56.60 ± 6.58	60.21 ± 6.19	62.93 ± 7.59	0.015
Давност на менопаузата (г)	7.56 ± 4.79	9.92 ± 5.72	15.03 ± 6.99	< 0.001
Обиколка на талията (см)	94.33 ± 9.34	91.03 ± 12.26	89.33 ± 11.15	0.387
Телесно тегло (кг)	74.47 ± 7.65	69.92 ± 11.18	65.43 ± 12.08	0.033
ИТМ (кг/м ²)	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

TCX ($\mu\text{IU/ml}$)	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(OH)D (ng/ml)	21.79 ± 9.72	23.51 ± 9.18	21.17 ± 8.95	0.561
Общ серумен Ca (mmol/l)	2.39 ± 0.09	2.43 ± 0.09	2.44 ± 0.09	0.457
Капилярен Ca^{2+} (mmol/l)	1.20 ± 0.06	1.18 ± 0.07	1.18 ± 0.08	0.707
Са в урината (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 урината (mmol/24 ч.)	29.74 ± 21.09	18.47 ± 15.47	17.96 ± 8.93	0.028
eGFR (ml/min)	101.67 ± 24.14	91.74 ± 22.31	82.80 ± 23.47	0.035
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 ($\mu\text{IU/ml}$)	10.39 ± 5.11	7.63 ± 3.52	9.12 ± 6.60	0.174
Инсулин на 120 мин ($\mu\text{IU/ml}$)	51.85 ± 19.78	46.87 ± 22.27	61.30 ± 52.07	0.253
HOMA 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
Пикочна киселина (mmol/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	0.015
CRP (mg/l)	4.16 ± 4.68	3.35 ± 4.66	4.57 ± 8.01	0.703
Креатинин (mmol/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

Оценка на костното здраве според маркерите на костния метаболизъм

От сравнителния анализ на маркерите на костната обмяна между анализиранияте според КМП групи не се установиха сигнификантни разлики. Резултатите от извършените корелационни анализи обаче показват, че КМП на ниво L1-L4 се асоциира негативно с **ОС** (за BMD L1-L4 $r = -0.223$, $p = 0.041$). Отрицателната зависимост между КМП и нивото на ОС се запазва след съобразяване на *възраст* (за BMD L1-L4 $r = -0.259$, $p = 0.018$) и *давност на МП* (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*, *ИТМ* и *ОТ*. Резултатите от извършените корелационни анализи със серумния маркер за костна резорбция показват, че КМП на ниво проксимален фемур се асоциира негативно с **Beta Crosslaps** (за BMD Total Neck $r = -0.281$, $p = 0.01$). Тази зависимост се запазва след съобразяване на *възраст* (за BMD Total Neck $r = -0.305$, $p = 0.05$), *давност на МП* (за BMD Total Neck $r = -0.308$, $p = 0.05$), *ТТ* (за BMD Total Neck $r = -0.255$, $p = 0.02$) и *ИТМ* (за BMD Total Neck $r = -0.253$, $p = 0.021$). При съобразяване на *ОТ* негативната корелация се загубва. От друга страна, резултатите от извършените корелационни и регресионни анализи между КМП в изследваните скелетни области и **DPD/Cr** не показаха сигнификантна зависимост. Установи се обаче положителна корелация между DPD/Cr и eGFR ($r = 0.377$; $p < 0.01$). Проведения, впоследствие парциален корелационен анализ между КМП и DPD/Cr показва сигнификантна негативна връзка само с КМП на ниво L2 (за BMD L2 $r = -0.223$, $p = 0.042$). Допълнително беше установено, че ОС корелира положително с Beta Crosslaps ($r = 0.504$, $p < 0.001$). От друга страна, не се установи зависимост на нивата на ОС и Beta Crosslaps с DPD/Cr.

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), $p = 0.006$), **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), $p = 0.007$) (фиг. 2 а, б, в).



Фигура 2 а, б, в. ROC Curve анализ за определяне на праговата стойност на остеокалцин, Beta Crosslaps и съотношението пирилинкс D/креатинин в урината

Резултатите над определените прагови стойности свързваме с намаляване в костната плътност, докато нивата на костните маркери под тези стойности приемаме за оптимални. По този начин праговите стойности на **OC** дават 70% точност при разграничаването на пациентите с постменопаузална остеопороза от здрави контроли. Праговата стойност на **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 проведеня сравнителен анализ на 10-годишния риск за MOF и HF очаквано се установи сигнификантна разлика между изследваните групи (табл. 2). Резултатите от анализа потвърждават, че пациентите с остеопороза имат най-висок фрактурен риск.

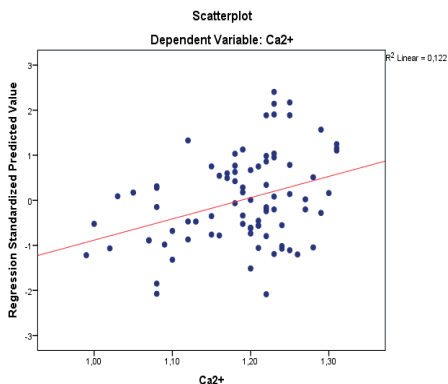
Таблица 2. Сравнителен анализ на фрактурния риск при анализиранияте според КМП групи (mean ± SD)

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

При анализа на 10-годишния риск за MOF се установи, че определените надпрагови стойности на **OC** и **Beta Crosslaps** са свързани с повишен риск (за MOF съобразно OC $10.37 \pm 5.38\%$ към $8.71 \pm 3.68\%$, $p = 0.007$; за MOF съобразно Beta Crosslaps $10.15 \pm 5.53\%$ към $9.12 \pm 3.83\%$, $p = 0.043$). Подобни резултати установяваме и при анализа на 10-годишния риск за HF (за HF съобразно OC $2.09 \pm 2.38\%$ към $1.19 \pm 1.06\%$, $p = 0.002$; за HF съобразно Beta Crosslaps $1.87 \pm 2.13\%$ към $1.52 \pm 1.76\%$, $p = 0.264$). От друга страна, при анализа на фрактурните рискове спрямо **DPD/Cr** под и над праговете стойности не се установиха сигнификантни разлики.

Оценка и анализ на калциево-фосфорната обмяна при изследваните групи

Калциева обмяна: Не беше установена корелационна зависимост на общия серумен Ca и калциурията с костната плътност, но се установи положителна връзка между йонизирания калций (Ca^{2+}) и КМП ($r = 0.349$; $p < 0.001$) в изследваните скелетни области (фиг. 3). Тези резултати предполагат, че по-високото, но в рамките на референтните норми биологично активно ниво на калций в циркулацията се свързва с по-висока КМП.

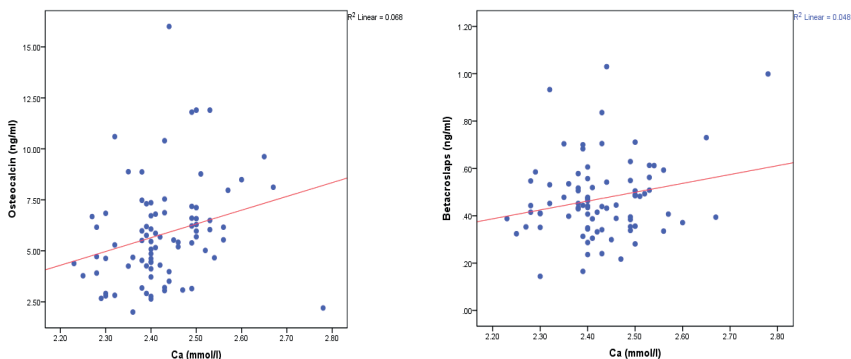


Фигура 3. Зависимост между КМП (BMD (g/cm^2)) и Ca^{2+} (mmol/l)

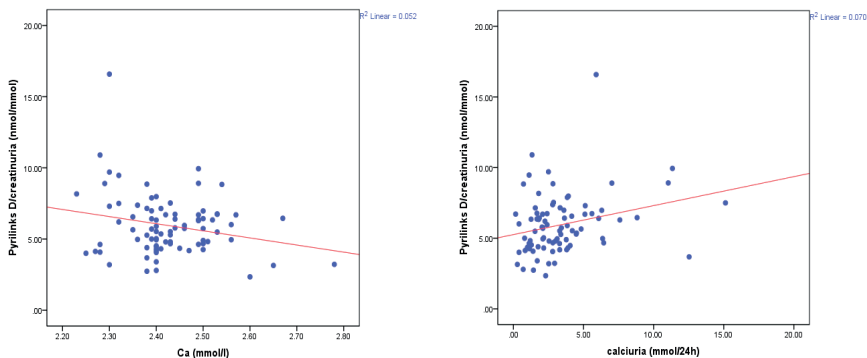
Във връзка с употребата на тиазиден диуретик в част от наблюдаваната извадка (32.1%) и известните ефекти на този клас медикаменти върху калциевия метаболизъм съпоставихме нивата на Ca в кръвта и урината между лицата, които приемат, и тези, които не приемат тиазид. Резултатите показват, че липсва сигнификантна разлика в нивата на общия серумен Ca, Ca^{2+} и калциурията между двете групи, но потвърждават, че нивата на Ca в урината

при пациентите, приемащи тиазид, са по-ниски ($3.55 \pm 2.55\text{mmol}/24\text{ч}$ към $3.00 \pm 3.09\text{mmol}/24\text{ч}$, $p > 0.05$). 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 Са в организма с BMD ($r = 0.381$; $p = 0.05$) в изследваните скелетни области. Това ни дава основание да допуснем, че задръжката на Са с урината оказва благоприятно влияние върху костната маса при пациенти, приемащи тиазид.

При съпоставка на маркерите на костната обмяна със серумните и уринните нива на Са се установиха някои различия. Проведените първоначално корелационни анализи показват, че общият серумен Са се асоциира положително с **ОС** ($r = 0.272$; $p = 0.012$) (фиг. 4 а) и **Beta Crosslaps** ($r = 0.219$; $p = 0.045$) (фиг. 4 б), а връзката с **DPD/Cr** е негативна ($r = -0.227$; $p = 0.037$) (фиг. 5 а). По отношение на Ca^{2+} не се установиха статистически значими корелации с маркерите за костна обмяна. От друга страна, беше намерена сигнификантна положителна корелация между калциурията и **DPD/Cr** ($r = 0.265$; $p = 0.015$) (фиг. 5 б). Между калциурията и другите изследвани маркери за костна обмяна не беше установена зависимост. Проведените впоследствие регресионни анализи показаха, че общият серумен Са се свързва положително с **ОС** ($\beta = 0.248$; $p = 0.042$) и отрицателно 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 с **DPD/Cr** ($\beta = 0.272$; $p = 0.014$).



Фигура 4 а) и б). Корелационна зависимост на общ серумен Са с остеокалцин и Beta Crosslaps

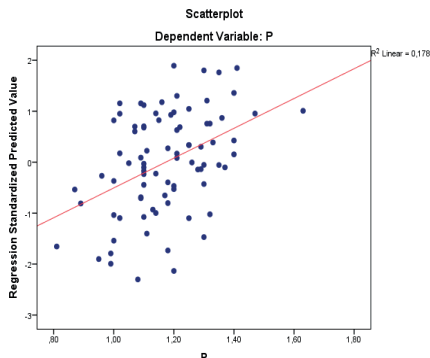


Фигура 5 а) и б). Корелационна зависимост на съотношението перилинкс D/креатинин в урината с общ серумен Са и калциурия

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 Са 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 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 Ca^{2+} и калциурията не се установи зависимост с фрактурния риск, дори и след коригиране на анализа съобразно приема на тиазид.

Фосфатна обмяна: Проведения, анализ показва положителна зависимост на серумния P с КМП в изследваните скелетни области (за BMD $r = 0.422$; $p < 0.001$) (фиг. 6), независимо от eGFR. От друга страна беше установена и положителна зависимост между фосфатурията с КМП в бедрения регион (за BMD Femoral Neck $r = 0.246$, $p = 0.024$; за BMD Total Neck $r = 0.213$, $p = 0.05$), която остава зависима от eGFR.



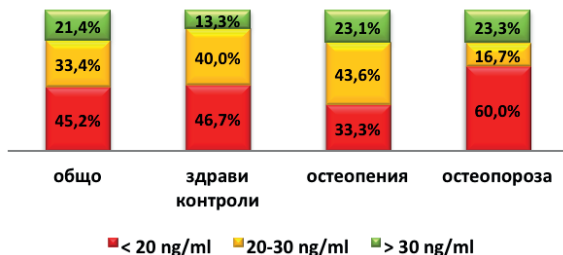
Фигура 6. Зависимост между BMD (g/cm^2) и серумния фосфор (mmol/l)

Не открихме връзка между нивата на серумния P и фосфатурията с маркерите за костна обмяна. Не се установи и зависимост на серумния P с риска за фрактури. Установи се обаче отрицателна зависимост между фосфатурията и 10-годишния риск за MOF ($r = -0.247$; $p = 0.004$), която все пак остава зависима от eGFR.

Паратхормон: Не беше установена зависимост на ПТХ с T score и BMD в разглежданите скелетни региони, с маркерите за костна обмяна и с фрактурните рискове. Допълнително се установи положителна корелация между ПТХ и Ca^{2+} ($r = 0.310$, $p = 0.005$), независимо от употребата на тиазид. С общия серумен Ca и калциурията не беше установена зависимост. Установи се и негативна корелация между ПТХ с нивата на серумния P ($r = -0.246$, $p = 0.024$). С фосфатурията не беше установена зависимост.

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. 7).

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 КМП при здравите контроли ($r = 0.994$; $p < 0.001$), докато при пациентите с остеопения и остеопороза се установява влияние и на други фактори.



Фигура 7. Разпределение на 25(OH)D сред анализираниите лица

Не се установиха съществени разлики и зависимости на нивото на витамин D с маркерите за костна обмяна в цялата извадка и в анализираниите според КМП групи. Десетгодишният риск за MOF и HF също не показва корелационни зависимости с нивата на 25(OH)D. Не се установиха зависимости и с ПТХ, общия Ca, Ca²⁺, калциурията, серумните нива на P и фосфатурията.

Обсъждане: Редица изследователи изтъкват бързата загуба на костна маса след настъпване на МП (Jilka 1992, Gamero 1996), което предполага развитието на остеопороза. Резултатите от проведените анализи в нашето проучване показват, че в постменопаузална възраст по-високите нива на **OC** и **Beta Crosslaps** са свързани с по-ниска КМП и с по-високи фрактурни рискове. Установените негативни корелации между КМП в различните скелетни региони с нивата на **OC** 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 Гарнего 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 (Fujiwara 2016, Xiong 2015, Udagawa 1999). Липсата на установени значими корелационни зависимости между **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.

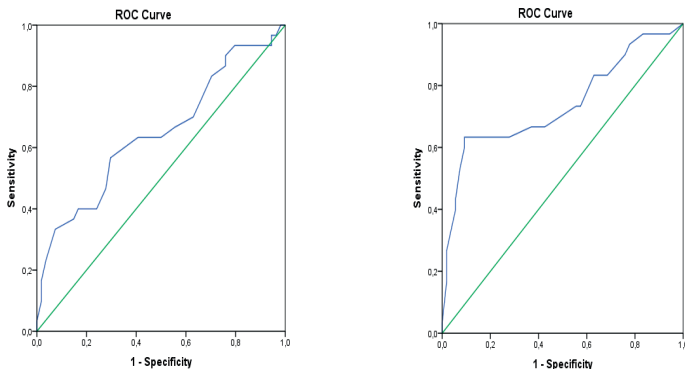
Обобщеният анализ на калциевата обмяна предполага, че поддържането

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 активно ниво на калций (Ca^{2+}) в организма и по-малката загуба на Ca 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 Ca се асоциират с по-високи фрактурни рискове, което свързваме с попълването на циркулиращото калциево депо от повишена костна обмяна. Все пак нетният ефект на общия серумен Ca 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 Ca 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 P и фосфатурията с КМП и негативна зависимост на фосфатурията с 10-годишния риск за MOF. Съобразно тези резултати и предвид зависимостта на фосфатурията от нивото на серумния P предполагаме, че по-ниската уринна екскреция на P 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 Ca^{2+} и негативна зависимост на ПТХ със серумния P съответстват на физиологичните ефекти на хормона върху Ca-P обмяна. От друга страна, анализът на **витамин D** показва, че 78.6% от изследваните жени в наблюдаваната извадка имат ниво на 25(OH)D под желаните стойности. Тези резултати са сходни с публикуваните през 2016 г. епидемиологични данни за българската популация, които показват, че 75.8% от населението ни се намира в състояние на дефицит или недостатъчност на витамин D (Борисова 2016). Установената все пак от нас 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 (Nuti 2019).

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

Жените с доказана остеопороза в наблюдаваната извадка са в по-напреднала възраст и с по-голяма давност на МП както спрямо здравите контроли,

така и спрямо жените с остеопения (табл. 1). Допълнително отчетохме, че около 70% от измененията на костната плътност се дължат на голямата давност на МП и на напредналата възраст на жените. 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. 8 а). 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. 8 б).



Фигура 8 а) и б). ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на възраст и давност на менопаузата

Костна плътност според възрастта и давността на менопаузата

От корелационните зависимости между възраст и давност на МП с параметрите на КМП в отделните скелетни региони се установяват някои различия (табл. 3).

Таблица 3. Корелационна зависимост на BMD с възраст и давност на менопауза

Скелетен регион	Възраст	Давност на менопаузата
BMD (g/cm ²)		
L1	$r = -0.268$; $p = 0.014$	$r = -0.352$; $p = 0.001$
L2	$r = -0.260$; $p = 0.017$	$r = -0.373$; $p < 0.001$

L3	$r = -0.322; p = 0.003$	$r = -0.420; p < 0.001$
L4	$r = -0.101; p = 0.359$	$r = -0.193; p = 0.078$
L1-L4	$r = -0.227; p = 0.038$	$r = -0.332; p = 0.002$
Femoral Neck	$r = -0.239; p = 0.029$	$r = -0.361; p = 0.001$
Upper Neck	$r = -0.225; p = 0.004$	$r = -0.371; p = 0.001$
Lower Neck	$r = -0.292; p = 0.007$	$r = -0.406; p < 0.001$
Ward's triangle	$r = -0.291; p = 0.007$	$r = -0.409; p < 0.001$
Trochanter	$r = -0.036; p = 0.743$	$r = -0.169; p = 0.123$
Shaft	$r = -0.052; p = 0.639$	$r = -0.084; p = 0.445$
Total Neck	$r = -0.145; p = 0.187$	$r = -0.260; p = 0.017$

(r correlation; p value)

Резултатите от проведените анализи показват, че възрастта не корелира с КМП на ниво L4, Trochanter, Shaft и Total Neck. С останалите изследвани скелетни области се установява слаба клоняща към умерена обратнопропорционална корелация. Тези зависимости се запазват след съобразяване на антропометричните параметри. По отношение на давността на МП не се открива статистически значима връзка с КМП на ниво L4 и Trochanter. В областта на Total Neck се установява слаба клоняща към умерена обратнопропорционална зависимост, докато в останалите скелетни региони се наблюдава обратнопропорционална умерена зависимост. Тези зависимости се запазват също след съобразяване на антропометричните параметри.

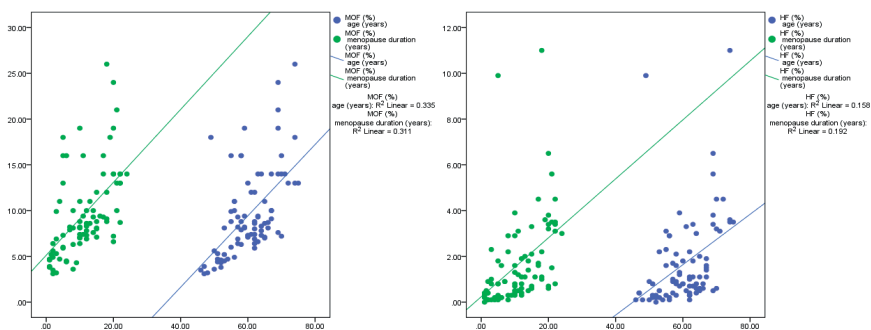
Костни маркери според възрастта и давността на менопаузата

При сравнителен анализ между давността на МП и нивата на маркерите за костна обмяна се установи, че жените 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. ($6.50 \pm 2.78 \text{ ng/ml}$ към $5.32 \pm 2.16 \text{ ng/ml}$; $p = 0.033$). При анализа на Beta Crosslaps и DPD/Cr не се установиха сигнификантни разлики спрямо давността на МП. От първоначалните корелационни анализи между възрастта и давността на МП с маркерите за костна обмяна не бяха намерени зависимости. След коригиране на корелационните анализи спрямо eGFR отчетохме

позитивна корелация на възрастта с **DPD/Cr** ($r = 0.230$, $p = 0.036$). Коригираните корелационни анализи спрямо ТТ, ИТМ и ОТ не показаха промяна в първоначално установените зависимости.

Фрактурен риск според възрастта и давността на менопаузата

При анализа на 10-годишния риск за MOF се установиха положителни силни корелации с възраст ($r = 0.579$; $p < 0.001$) и давност на МП ($r = 0.558$; $p < 0.001$) (фиг. 9 а). Аналогични зависимости се установяват и по отношение на 10-годишният риск за HF с възраст ($r = 0.398$; $p < 0.001$) и давност на МП ($r = 0.439$; $p < 0.001$) (фиг. 9 б). Корелационните зависимости се запазват след коригиране на анализа съобразно *ТТ*, *ИТМ* и *ОТ*.



Фигура 9 а) и б). Корелационна зависимост на възраст и давността на менопаузата с фрактурните рискове

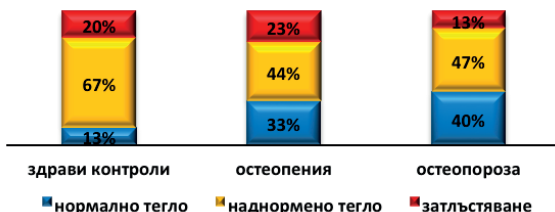
Обсъждане: Добре известно е, че възрастта и давността на МП са водещи некоригирани фактори за намаляване на КМП, развитие на остеопороза и повишен фрактурен риск при жени в постменопаузална възраст (Борисова 2013). Нашите резултати показват, че измененията в КМП се свързват в около 70% с по-голямата давност на МП и с по-напредналата възраст на жените. Данните, получени от корелационния анализ за 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. 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 (Борисова 2019). Допускаме, че разгръщането на сенилни промени, ангажиращи кортикалния компартмент на костта, в настоящата извадка не е явно, тъй като

анализираните лица са на възраст до 75 години. 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 фрактурните рискове.

По отношение на костната обмяна отчитаме някои допълнителни негативни взаимовръзки. Съобразно установената положителна зависимост между възрастта и 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.

4.3. Оценка и анализ на връзката на антропометричните параметри с костното здраве

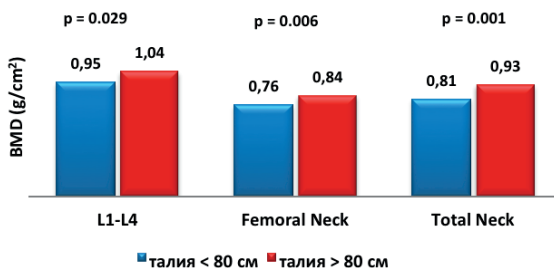
Не беше установена съществена разлика в ОТ и ИТМ, но се откри сигнификантна разлика по отношение на ТТ между анализираните според КМП групи (табл. 1). Следва да уточним, че с ОТ > 80 см са 82% от наблюдаваните лица, като това са всички здрави контроли, 77% от случаите с остеопения и 80% от лицата с остеопороза. Съобразно изчисления ИТМ 31% от лицата в наблюдаваната извадка са с нормално тегло (ИТМ < 25 кг/м²), а с наднормено тегло (ИТМ 25–30 кг/м²) са 50% от жените. Случаите със затлъстяване (ИТМ > 30 кг/м²) 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 анализираните 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. 10).



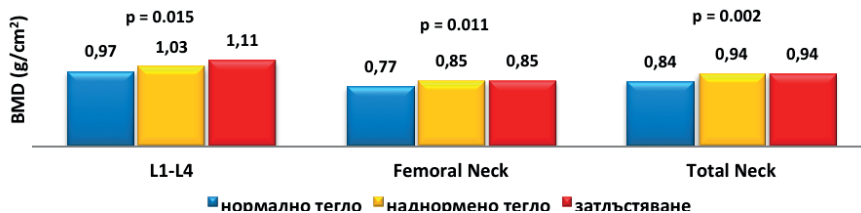
Фигура 10. Разпределение на изследваните лица съобразно ИТМ (кг/м²) в анализираните според КМП групи

Костна плътност според анализирани антропометрични показатели

От сравнителния анализ на КМП 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 > 80 см имат сигнификантно по-висока костна плътност в разглежданите скелетни области (фиг. 11). Резултатите от съпоставката на КМП на ниво L1-L4, Femoral Neck и Total Neck според ИТМ също показват наличието на съществена разлика, като жените с нормално тегло имат сигнификантно по-ниска костна плътност спрямо случаите с наднормено тегло и затлъстяване (фиг. 12).

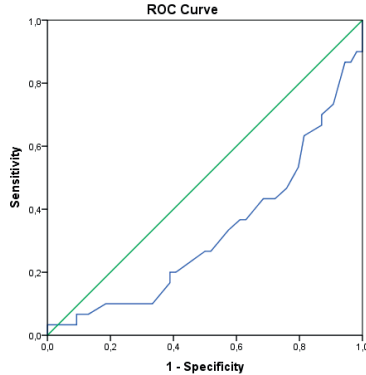


Фигура 11. Сравнителен анализ на BMD според обиколката на талията



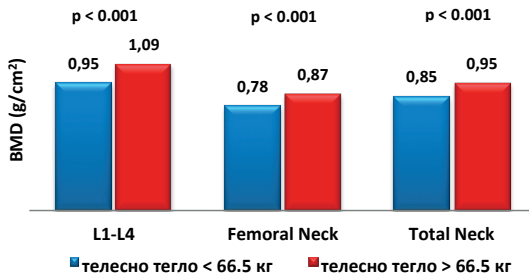
Фигура 12. Сравнителен анализ на BMD според ИТМ (кг/м²)

Освен това установената сигнификантна разлика в ТТ между анализирани според КМП групи показва, че лицата с остеопороза са с най-ниско ТТ (65.43 ± 12.08 кг). 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. 13). 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 13 ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на телесното тегло при жени с остеопороза

От сравнителния анализ на КМП 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 костна плътност в разглежданите скелетни области (фиг. 14).



Фигура 14. Сравнителен анализ на BMD според телесното тегло

Резултатите от проведените впоследствие корелационни анализи между ОТ, ИТМ и ТТ с КМП в разглежданите скелетни региони показват, че има положителна зависимост между антропометричните показатели и костната плътност (табл. 4). След парциален корелационен анализ между антропометричните параметри и КМП спрямо възрастта и давността на МП се отчита запазване на откритите първоначално позитивни връзки.

Таблица 4. Коригирана зависимост на BMD с антропометричните параметри

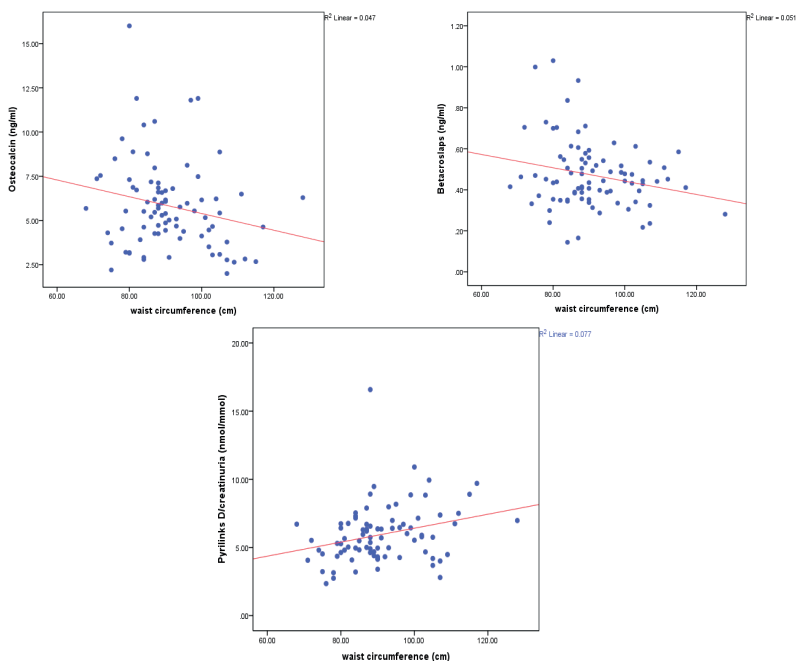
	Обиколка на талия (см)	ИТМ (кг/м²)	Телесно тегло (кг)
BMD L1-L4 (g/cm²)	r = 0.264; p = 0.015	r = 0.295; p = 0.006	r = 0.446; p < 0.001
Съобразно ИТМ	r = 0.060; p = 0.588	–	r = 0.388; p < 0.001
Съобразно обиколка на талия	–	r = 0.150; p = 0.176	r = 0.446; p < 0.001
Съобразно телесно тегло	r = – 0.203; p = 0.06	r = –0.179; p = 0.106	–
BMD Femoral Neck (g/cm²)	r = 0.338; p = 0.002	r = 0.223; p = 0.042	r = 0.409; p < 0.001
Съобразно ИТМ	r = 0.268; p = 0.014	–	r = 0.428; p < 0.001
Съобразно обиколка на талия	–	r = – 0.062; p = 0.578	r = 0.243; p = 0.027
Съобразно телесно тегло	r = 0.004; p = 0.969	r = –0.260; p = 0.018	–
BMD Total Neck (g/cm²)	r = 0.393; p < 0.001	r = 0.330; p = 0.002	r = 0.457; p < 0.001
Съобразно ИТМ	r = 0.230; p = 0.037	–	r = 0.355; p = 0.001
Съобразно обиколка на талия	–	r = 0.049; p = 0.663	r = 0.256; p = 0.019
Съобразно телесно тегло	r = 0.033; p = 0.767	r = –0.125; p = 0.261	–

(r correlation; p value)

Независимо от установените положителни корелации между ОТ, ИТМ и ТТ с КМП, проведените впоследствие парциални корелационни анализи не предполагат наличие на синергичен или адитивен ефект на трите антропометрични показателя върху костната плътност (табл. 4). 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 корелационния анализ както спрямо ОТ, така и спрямо ИТМ. Тези резултати предполагат, че ефектите на висцералната мастна тъкан върху скелета се медиират от механично натоварване на скелета, а не от метаболитните ѝ ефекти.

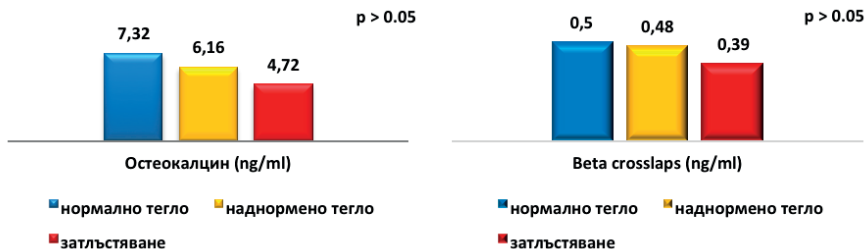
Маркери на костната обмяна според анализираните антропометрични показатели

От съпоставката на маркерите за костна обмяна спрямо *ОТ* под и над 80 см в общата извадка се установи единствено сигнификантно по-високо ниво на *DPD/Cr* при по-голяма *ОТ* (6.23 ± 2.14 nmol/mmol към 4.65 ± 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 (0.45 ± 1.12 ng/ml към 0.60 ± 0.28 ng/ml, $p = 0.047$) и тенденция за по-ниско ниво на *ОС* (6.05 ± 2.41 ng/ml към 8.16 ± 4.40 ng/ml, $p > 0.05$), която все пак не достига статистическа значимост. От последващия корелационен анализ между *ОТ* и маркерите за костна обмяна в общата извадка се установи обратнопропорционална зависимост с *ОС* ($r = -0.217$; $p = 0.048$). Подобна тенденция се намери и по отношение на връзката между *ОТ* и ***Beta Crosslaps*** ($r = -0.226$; $p = 0.039$), докато с *DPD/Cr* се установи положителна слаба зависимост ($r = 0.277$; $p = 0.011$) (Фиг. 15 а, б, в).



Фигура 15 а), б) и в). Корелационна зависимост на обиколката на талията с остеокалцин, *Beta Crosslaps* и съотношение пирилинкс D/кретинин в урината

От съпоставката на маркерите за костна обмяна спрямо ИТМ в общата извадка се установи единствено сигнификантна разлика в нивата на DPD/Cr (5.13 ± 1.26 nmol/mmol при нормално тегло; 6.32 ± 2.50 nmol/mmol при наднормено тегло; 6.39 ± 1.89 nmol/mmol при затлъстяване; $p = 0.046$), която показва, че с увеличаването на ИТМ се повишава нивото на уринния маркер за костна резорбция. При съпоставка на маркерите за костна обмяна спрямо ИТМ в анализираниите 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. 16 а и б). От проведения впоследствие корелационен анализ не се установи връзка между ИТМ и стойностите на ОС и Beta Crosslaps, но беше открито сигнификантно повишаване на нивото на DPD/Cr ($r = 0.249$; $p = 0.022$) с повишаване на ИТМ.



Фигура 16 а) и б). Сравнителен анализ на средните стойности на остеокалцин и Beta Crosslaps според ИТМ (kg/m^2) в групата на остеопорозата

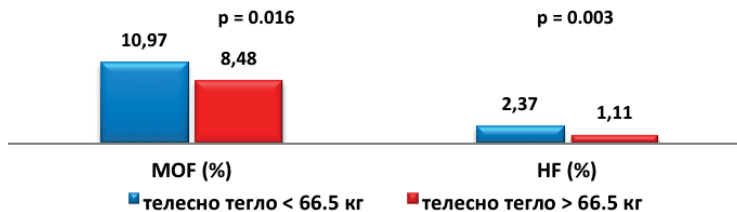
От съпоставката на маркерите за костна обмяна спрямо определените прагови стойности на ТТ не бяха намерени разлики в общата извадка и в анализираниите според КМП групи. От друга страна, корелационните зависимости на ТТ с маркерите на костната обмяна следват тенденцията на установените връзки при ИТМ.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

Поради установените разнопосочни зависимости на антропометричните показатели с двата маркера за костна резорбция (Beta Crosslaps и DPD/Cr) бяха проведени допълнителни анализи. Установени бяха положителни силни зависимости на eGFR с ОТ ($r = 0.593$; $p < 0.001$), ИТМ ($r = 0.550$; $p < 0.001$) и ТТ ($r = 0.709$; $p < 0.001$). Тези резултати предполагат, че по-високите стойности на антропометрични показатели се свързват с по-висока гломерулна

филтрация. От друга страна, положителните слаби зависимости на DPD/Cr с ОТ, с ИТМ и с ТТ се загубват след съобразяване на eGFR. Проведеният впоследствие регресионен анализ между разглежданите антропометрични параметри и маркерите за костна обмяна показва, 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 ОТ ($r = -0.226$; $p = 0.019$), а между 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 **DPD/Cr** ($\beta = 0.277$; $p = 0.011$) се загубва след съобразяване на eGFR. Установените зависимости не се променят след съобразяване на възраст и давност на МП.

Фрактурен риск според анализирания антропометрични показатели

От сравнителния анализ на фрактурните рискове според *ОТ* и *ИТМ* не се установиха сигнификантни разлики. Не бяха намерени и корелационни зависимости с риска от фрактури. От сравнителния анализ на фрактурните рискове според определените прагови стойности на *ТТ* се установиха обаче сигнификантни разлики (фиг. 17). Освен това беше намерена отрицателна корелационна зависимост между *ТТ* и фрактурните рискове, 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 ($r = -0.353$; $p = 0.001$).



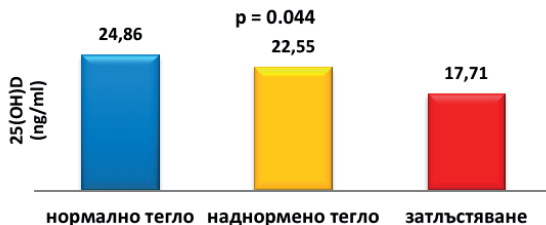
Фигура 17. Сравнителен анализ на фрактурните рискове според телесното тегло

Проведеният впоследствие регресионен анализ потвърждава, че ТТ е негативно свързано с 10-годишния риск за MOF ($r = -0.275$, $p = 0.006$) и 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, проведехме мултирегресионен стъпков анализ. По-високото ТТ се отличи като сигнификантен негативен предиктор за 10-годишния риск за MOF ($\beta = -0.730$, $p < 0.001$) и HF ($\beta = -0.730$, $p < 0.001$), но по отношение на ИТМ се намери 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 възраст и давност на МП негативните връзки на ТТ с 10-годишния риск за MOF ($\beta = -0.246$, $p = 0.006$) и HF ($\beta = -0.299$, $p = 0.002$) се запазват. Бяха намерени и 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 72.8% 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.

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 > 80 см (21.39 ± 8.09 ng/ml към 24.98 ± 13.03 ng/ml, $p > 0.05$), а от корелационния анализ беше установена сигнификантна негативна взаимовръзка ($r = -0.228$; $p = 0.037$).

От страна на сравнителния анализ на нивата на 25(OH)D според ИТМ се намери сигнификантна разлика ($p = 0.044$), която показва значимо намаляване на нивата на витамина с увеличаване на ИТМ. Нещо повече, при жени-те със затлъстяване се установява изразен дефицит на витамин D (фиг. 18). Последващият корелационен анализ показва, че има отрицателна зависимост между нивата на витамина и ИТМ ($r = -0.248$; $p = 0.023$).



Фигура 18. Средни стойности на 25(OH)D според ИТМ (кг/м²)

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. От друга страна, между ОТ и нивата на ПТХ се установи 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 Са-Р 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 ^(Reid 2008). След първоначално откритието 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 антропометричен 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 ри-

скове 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 (Sharma 2020) 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 маркера за костна резорбция DPD/Cr се определят 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 DPD/Cr могат да са свързани с по-високата гломерулна филтрация, която наблюдаваме при жените с наднормено тегло и затлъстяване.

Липсата на положителна корелация на КМП с ОТ и ИТМ след коригирания спрямо ТТ анализ, установеното по-ниско ниво на костна обмяна при затлъстяване 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 механично 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 с DEXA (Migliaccio 2013, Caffareli 2014). Тези негативни ефекти могат да бъдат обяснени с неблагоприятните метаболитни отклонения, които се асоциират с висцералната мастна тъкан.

Установените в настоящото проучване по-ниски нива на 25(OH)D при жени в постменопаузална възраст със затлъстяване съответстват на резултатите от редица проучвания (Walsh 2018, Sharma 2020). 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. Подобно на други автори ние аналогично установяваме и по-високи нива на ПТХ при затлъстяване на фона на по-ниски серумни

концентрации на 25(OH)D^(Sharma 2020) и въпреки това отчитаме по-ниско ниво на костна обмяна. Установената негативна връзка между ОТ и Beta Crosslaps 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^(Sharma 2020).

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, които показват, 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^(Soltani 2016). 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.

4.4. Оценка и анализ на връзката на въглехидратната обмяна с костното здраве

С КГ на гладно ≥ 5.6 mmol/l са 51% от общата извадка като най-висок е дялът в групата на остеопенията (56%), а с КГ на 120 мин ≥ 7.8 mmol/l са 13% от лицата, разпределени сред случаите с остеопения и остеопороза. С НОМА index > 2 са 46% от наблюдаваната извадка, като най-висок е дялът при здравите контроли (60%).

Костна плътност според параметрите на въглехидратната обмяна

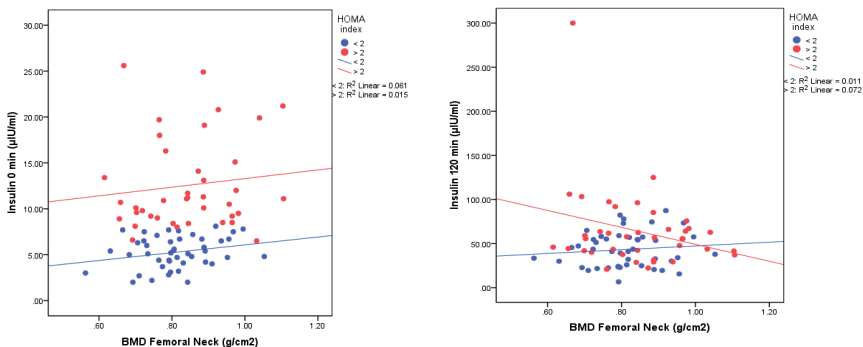
От сравнителния анализ на T score и BMD в разглежданите скелетни региони според нивата на КГ на гладно под и над 5.6 mmol/l и според нивата на КГ на 120 мин под и над 7.8 mmol/l не бяха намерени сигнификантни разлики. Не бяха установени и зависимости от първоначалния корелационен анализ на КМП с КГ на 0 и 120 мин. От друга страна, сравнителният анализ на КМП според HOMA index под и над 2 показва сигнификантно по-високи стойности на КМП в областта на проксималния фемур при стойности на индекса над 2 (табл. 5). Освен това бяха установени положителни корелации между КМП на ниво проксимален фемур и инсулина на гладно (с BMD Femoral Neck $r = 0.204$, $p = 0.031$, с BMD Total Neck $r = 0.277$, $p = 0.011$). Подобни зависимости бяха намерени и по отношение на HOMA index (с BMD Femoral Neck $r = 0.201$, $p = 0.034$, с BMD Total Neck $r = 0.283$, $p = 0.009$).

Таблица 5. Сравнителен анализ на КМП според HOMA index (mean \pm SD; p value)

Скелетен регион	T score (\pm SD)			BMD (g/cm ²)		
	HOMA index < 2	HOMA index > 2	P	HOMA index < 2	HOMA 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	0.021
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	0.033
Total Neck	-1.02 \pm 0.87	-0.57 \pm 1.03	0.032	0.88 \pm 0.11	0.94 \pm 0.13	0.032

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 НОМА index с костните индекси остава сигнификантна само в групата на здравите контроли (за *инсулин на гладно* с BMD Femoral Neck $r = 0.525$, $p = 0.044$; с BMD Total Neck $r = 0.531$, $p = 0.042$; за *НОМА index* с BMD Femoral Neck $r = 0.594$, $p = 0.02$; 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 възраст и давност на МП в общата извадка не се установи съществена промяна на намерените първоначално положителни връзки с инсулина на гладно и с НОМА 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 НОМА index. Допълнително се установи негативна корелация между КМП на ниво Femoral Neck и КГ на 120 мин (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, инсулина и НОМА index.

От друга страна при преизчисляване на корелационните коефициенти на КМП с КГ и инсулина спрямо НОМА 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 с КМП на ниво Femoral Neck (за BMD $r = -0.262$, $p = 0.017$). На фигура 19 са представени загубата на позитивна корелация между инсулина на гладно и BMD на ниво Femoral Neck при НОМА index > 2 ($r = 0.122$, $p > 0.05$) и наличието на сигнификантна негативна корелация на инсулина на 120 мин с BMD на ниво Femoral Neck при НОМА index > 2 ($r = -0.268$, $p < 0.05$).

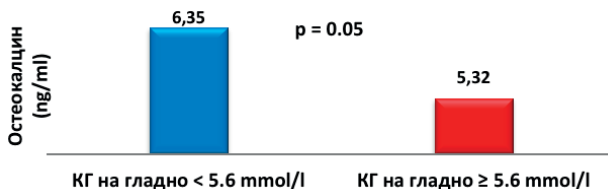


Фигура 19. Корелационна зависимост на КМП на ниво Femoral Neck и инсулина според HOMA index

За да определим независимата връзка на компонентите на въглехидратната обмяна и затлъстяването с КМП проведохме мултирегресионен стъпков анализ. Получените резултати показват, че установените позитивни връзки на инсулина на гладно и на HOMA index с КМП на ниво проксимален фемур се определят от ОТ ($\beta = 0.380$, $p < 0.001$). От друга страна, КГ на 120 мин остава негативно свързана с КМП на ниво Femoral Neck ($\beta = -0.231$, $p = 0.03$), независимо от HOMA 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 ($\beta = 0.747$, $p < 0.001$).

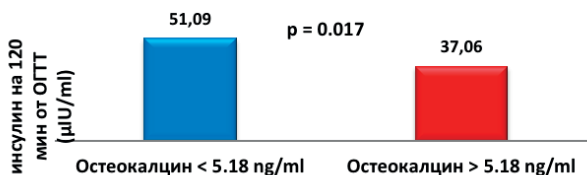
Маркери на костната обмяна според параметрите на въглехидратната обмяна

От сравнителния анализ на маркерите на костната обмяна според КГ на гладно беше намерена сигнификантна разлика в нивото на ОС (фиг. 20), която показва, че лицата с КГ 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 HOMA index под и над 2 и спрямо КГ на 120 мин под и над 7.8 mmol/l.



Фигура 20. 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 HOMA index под 2 нивата на инсулина на 120 мин са сигнификантно по-ниски при надпрагови стойности на ОС ($p = 0.017$), докато при лицата с HOMA index над 2 такава разлика не беше намерена (фиг. 21). Тези резултати предполагат, че при запазена инсулинова чувствителност по-високите нива на маркера за костно формиране се свързват с по-ниски стимулирани инсулинови нива.



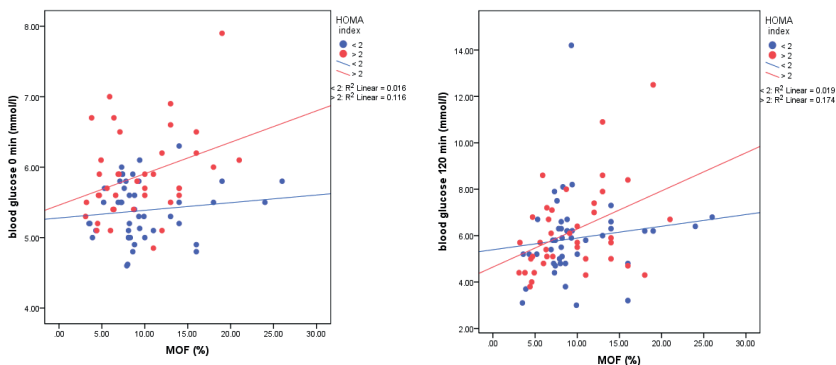
Фигура 21. Сравнителен анализ на нивата на инсулина на 120 мин от ОГТТ при HOMA index под 2 според праговите стойности на остеокалцина

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

Фрактурен риск според параметрите на въглехидратната обмяна

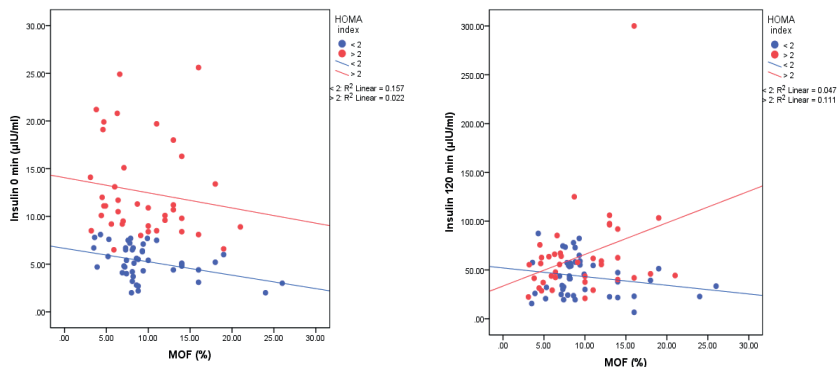
Не беше установена съществена разлика в 10-годишния риск за MOF и HF спрямо нивата на КГ и HOMA index. От друга страна, от корелационния анализ между фрактурните рискове и параметрите на въглехидратната

обмяна се установи положителна зависимост на 10-годишния риск за MOF с КГ на 120 мин ($r = 0.265$, $p = 0.015$). Между 10-годишния риск за HF и КГ на 120 мин 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 MOF ($r = 0.252$, $p = 0.022$) и HF ($r = 0.260$, $p = 0.018$). С КГ на 120 мин положителната корелация с 10-годишния риск за MOF 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 с КГ на гладно и 120 мин бяха отчетени и съобразно ТТ (за КГ на гладно и MOF $r = 0.258$, $p = 0.019$; за КГ на 120 мин и MOF $r = 0.278$, $p = 0.011$; за КГ на гладно и HF $r = 0.266$, $p = 0.015$; за КГ на 120 мин и HF $r = 0.223$, $p = 0.042$). Допълнителни зависимости бяха установени и след коригиране на корелационните анализи на нивата на КГ и инсулина с фрактурните рискове спрямо HOMA index. Позитивни корелации бяха намерени между 10-годишния риск за MOF 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 ($r = 0.219$, $p = 0.047$). 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 MOF с КГ на гладно ($r = 0.341$, $p < 0.05$) и с КГ на 120 мин ($r = 0.417$, $p < 0.05$). При HOMA index < 2 значимостта на корелациите се губи (фиг. 22 а и б).



Фигура 22 а) и б). Корелационна зависимост между 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. 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 (фиг. 23 а и б).



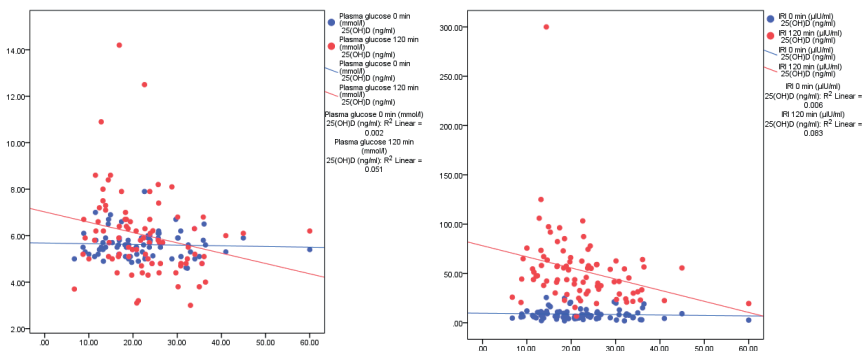
Фигура 23 а) и б). Корелационна зависимост между 10-годишния риск за MOF и инсулина според HOMA index

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 инсулин на 120 мин 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 с фрактурните рискове, проведехме мултирегресионен стъпков анализ. Получените резултати показват, че КГ на 120 мин остава позитивно свързана с 10-годишния риск за MOF ($\beta = 0.265$, $p = 0.015$). Тази зависимост остава непроменена след добавяне към анализа на ОТ и ИТМ. От мултирегресионния стъпков анализ на 10-годишния риск за MOF с компонентите

на въглехидратната обмяна и ТТ отново се отличава позитивната връзка с КГ на 120 мин ($\beta = 0.268$, $p = 0.011$), независимо от негативната асоциация с ТТ ($\beta = -0.278$, $p = 0.008$). Освен това комплексният мултирегресионен стъпков анализ отличи КГ на гладно като позитивно свързана с 10-годишния риск за HF ($\beta = 0.210$, $p = 0.04$), независимо от останалите компоненти на въглехидратната обмяна и антропометричните показатели.

Витамин D и въглехидратна обмяна. При проведен допълнителен корелационен анализ между компонентите на въглехидратната обмяна с нивото на витамин D се установи, че няма връзка между 25(OH)D с КГ и инсулина на гладно, но има отрицателна зависимост между 25(OH)D с КГ на 120 мин ($r = -0.225$; $p = 0.039$) и с инсулина на 120 мин ($r = -0.288$; $p = 0.008$) (фиг. 24 а и б).



Фигура 24 а) и б). Корелационна зависимост на 25(OH)D с КГ и инсулина

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 ($r = -0.255$, $p = 0.021$). 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 ($\beta = -0.288$, $p = 0.008$). Тази връзка се запазва непроменена след включване в анализа на антропометричните параметри.

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 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 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-ниска 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, 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 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 с КМП на ниво бедрена шийка. Тези резултати предполагат, че остеоаналболното 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 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 (Wei 2012, Pramojanee 2013). 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 (de Liefde II 2005, Holmberg 2008). Други изследователи не установяват статистически значима разлика във фрактурния риск сред тези индивиди, въпреки че отделни поданализи предполагат повишен риск (Looker 2016; Napoli 2014). От друга страна, Chen C 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 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 остават независимо позитивно свързани с 10-годишния риск за HF, а КГ на 120 мин остават независимо позитивно свързани с 10-годишния риск за MOF. От друга страна, връзката на инсулина на гладно и на 120 мин с фрактурните рискове е разнопосочна и зависима от нивото на ИР. 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 ИР базалните инсулинови нива не се свързват с понижен фрактурен риск. Освен това в условия на ИР (НОМА index > 2) по-високите стимулирани инсулинови нива (инсулин на 120 мин)

положително корелират с 10-годишния риск за МОФ.

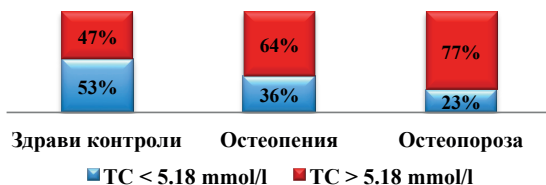
Обсъжда се обаче, че и костта може да бъде определящ фактор за ИР и глюкозната хомеостаза. Pittas и съавт. (2009) например отбелязват, че по-високите нива на ОС са свързани с по-малко повишаване на глюкозата на гладно. В съответствие с тези резултати ние намерихме, че нивата на маркера за костно формиране 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 (Lee 2007, Pittas 2009). Смята се, че маркерът за костно формиране подпомага секрецията на инсулин чрез директен ефект върху β -клетките на панкреаса, като по този начин може да подобри инсулиновата чувствителност и да смекчи значително вредните ефекти от затлъстяването (Ferron 2008). 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 контрарегулаторната способност на костта да остане чувствителна към инсулиновото действие при нарастващи нива на хормона (Tonks 2017). В съответствие с тези данни установените от нас по-ниски нива на инсулина на 120 мин 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.

Широко се коментира и влиянието на витамин D върху въглехидратната обмяна. Предполага се, че дефицитът му играе важна роля за развитието на ИР и ЗД тип 2, тъй като се засяга инсулиновата чувствителност и/или β -клетъчната функция (Chiu 2004). Ние също допускаме, че дефицитът на витамин D оказва неблагоприятно влияние върху въглехидратната обмяна, тъй като установяваме негативни зависимости на КГ на 120 мин и на инсулина на 120 мин с нивата на 25(OH)D. Освен това значимостта на връзката между инсулина на 120 мин 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.

4.5. Оценка и анализ на връзката на липидната обмяна с костното здраве

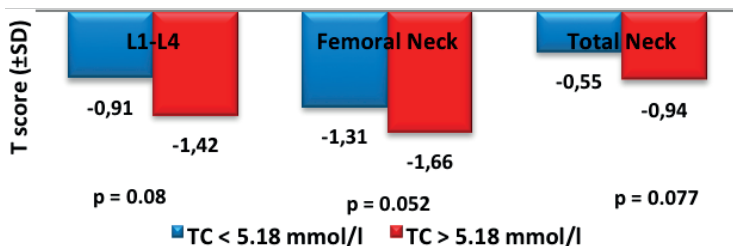
Разликите в нивата на липидните показатели между анализираниите според КМП групи не са статистически значими (табла 1), включително и след премахване от анализа на лицата, приемащи статин, които са 15.5% от общата извадка (здравни контроли 4.8%, остеопения 8.3%, остеопороза 2.4%).

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. 25).



Фигура 25. 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 бедрена шийка разликата достига гранична значимост (фиг. 26). Същата тенденция, но без статистическа значимост се наблюдава и след изключване от анализа на лицата, които приемат статин.



Фигура 26. Средни стойности на T score според общия холестерол в общата група

Въпреки това не беше намерена корелационна връзка между липидния

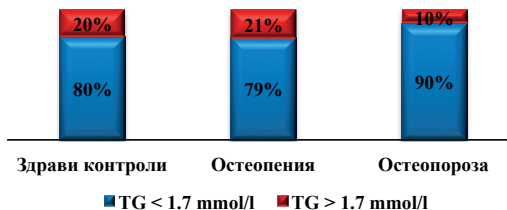
показател и индексите за костна плътност (T score и BMD) в общата група. Не се намериха зависимости и в отделните групи според КМП. Липсва корелационна връзка и след коригиране на анализа според възраст, давност на МП, ОТ, ИТМ и ТТ в общата група. Не се установи корелационна зависимост и след изключване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

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 ($0.44 \pm 0.13 \text{ ng/ml}$ към $0.59 \pm 0.22 \text{ ng/ml}$; $p = 0.029$) и на DPD/Cr ($5.80 \pm 1.58 \text{ nmol/mmol}$ към $7.88 \pm 4.02 \text{ nmol/mmol}$; $p = 0.048$) при нива на $TC > 5.18 \text{ mmol/l}$. По отношение на ОС се наблюдава подобна тенденция, която не достига статистическа значимост ($6.27 \pm 2.48 \text{ ng/ml}$ към $7.12 \pm 4.35 \text{ ng/ml}$; $p > 0.05$). 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 пациентите, които приемат статин, се установи слаба отрицателна зависимост между TC и DPD/Cr ($r = -0.242$; $p = 0.042$), която остава независима ($\beta = -0.249$, $p = 0.021$) от антропометричните параметри и eGFR. Последващите мултирегресийни 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 $TC > 5.18 \text{ mmol/l}$ 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 се установи тенденция за по-висок 10-годишен риск за MOF (10.22 ± 5.17 към $8.52 \pm 3.69\%$; $p = 0.120$) и HF (1.98 ± 2.22 към $1.16 \pm 1.18\%$; $p = 0.068$) при $TC > 5.18 \text{ mmol/l}$. 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 анализираните според КМП групи. Проведените впоследствие мултирегресийни 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

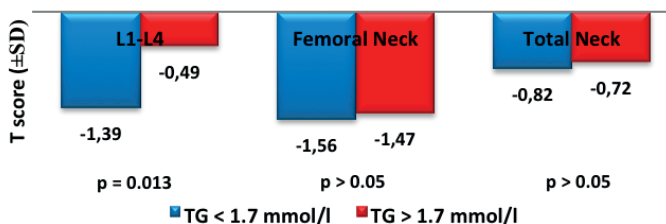
само на лицата с нива на ТС над 5.18 mmol/l се установява негативна връзка с 10-годишния риск за HF ($\beta = -0.261$, $p = 0.028$).

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. 27), но все пак при жените с остеопороза се отчитат по-малко случаи с нива на липидния показател над 1.7 mmol/l.



Фигура 27. 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. 28), като тази разлика е най-отчетлива в групата на остеопенията (T score L1-L4 -1.14 ± 0.62 към -0.14 ± 0.91 , $p = 0.001$).



Фигура 28. 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 BMD L1-L4 $r = 0.310$, $p = 0.004$),

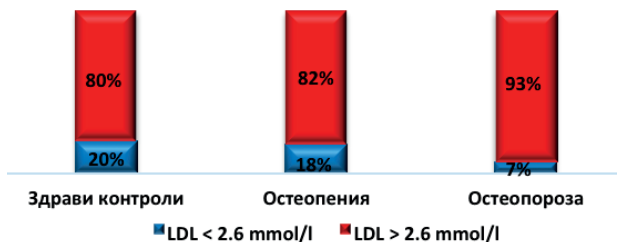
която се запазва след изключване на пациентите, които приемат статин. При съпоставка на корелационната зависимост на КМП с нивата на TG между анализиранияте според КМП групи се установи, че положителната връзка с костните индекси на ниво лумбални прешлени остава сигнификантна само в групата на остеопенията (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 по-ниско 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 в общата извадка 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 нива на TG и 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 антропометричните 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.

При сравнителния анализ на *фрактурните рискове* спрямо нива на TG под и над 1.7 mmol/l 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

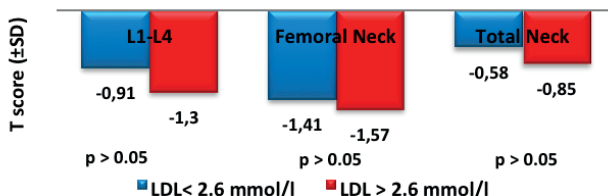
на TG над 1.7 mmol/l. След изключване на лицата, приемащи статин, обаче посоката на тенденцията се обръща (за MOF $9.74 \pm 5.02\%$ към $8.96 \pm 3.97\%$, $p > 0.05$; за HF $1.75 \pm 2.12\%$ към $1.65 \pm 1.59\%$, $p > 0.05$). Не бяха намерени корелационни зависимости между нивата на TG и фрактурните рискове, включително и след коригиране на анализа спрямо приема на статин. Не се установиха зависимости и в анализираният 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.

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. 29).



Фигура 29. Разпределение на LDL-C в анализираният според КМП групи

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. 30). Аналогични са резултатите и след съобразяване на приема на статин.



Фигура 30. Средни стойности на T score според нивата на LDL-C в общата група

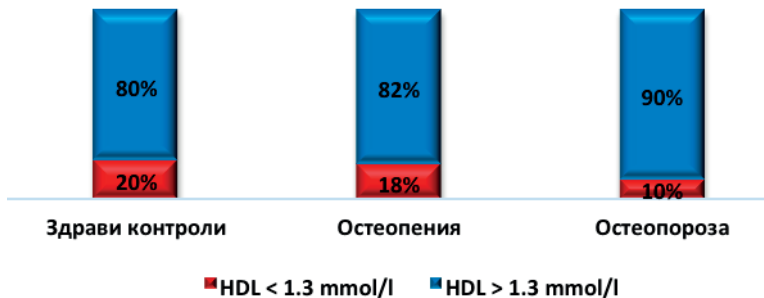
От корелационния анализ на LDL-C в общата извадка с индексите за

костна плътност не бяха установени зависимости в разглежданите скелетни региони. Липсва корелационна зависимост 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 анализиранияте 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 ± 2.46 ng/ml към 4.99 ± 2.58 ng/ml, $p > 0.05$) и Beta Crosslaps (0.48 ± 0.17 ng/ml към 0.41 ± 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 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.

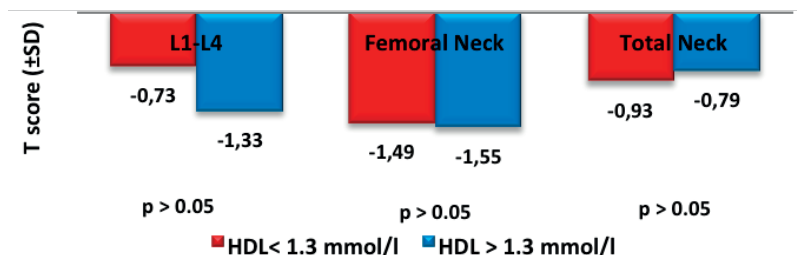
От сравнителния анализ на *фрактурните рискове* според нива на LDL-C под и над 2.6 mmol/l не бяха намерени сигнификантни разлики в общата извадка, но се набелязват тенденции за по-високи рискове при LDL-C над 2.6 mmol/l (за MOF $9.70 \pm 4.99\%$ към $9.28 \pm 3.36\%$, $p > 0.05$; за HF $1.78 \pm 2.07\%$ към $1.22 \pm 1.08\%$, $p > 0.05$) за сметка на лицата с остеопороза. Аналогични са резултатите след изключване от анализа на лицата, 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 календарна възраст, давност на МП, антропометрични показатели и приема на статин, както и при включване в анализите само на лицата с нива на LDL-C над 2.6 mmol/l.

Кост и HDL – холестерол (HDL-C). 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 лицата с ниво на HDL – C над 1.3 mmol/l в общата извадка са 86% (фиг. 31).



Фигура 31. Разпределение на HDL-C в анализираниите според КМП групи

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. 32). Аналогични са резултатите и след изключване от анализа на жените, приемащи статин.



Фигура 32. Средни стойности на T score според нивата на HDL-C в общата група

Независимо от това беше установена негативна корелация между нивата на HDL-C и КМП на ниво лумбални прешлени в общата извадка (за BMD L1-L4 $r = -0.220$; $p = 0.044$). При съпоставка на корелационните зависимости на HDL-C с КМП между анализираниите според КМП групи се установи, че

негативната връзка с костните индекси на ниво лумбални прешлени остава сигнификантна само в групата на остеопенията (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 DPD/Cr при HDL-C над 1.3 mmol/l (5.77 ± 2.1 nmol/mmol към 7.06 ± 1.92 nmol/mmol, $p = 0.05$), като най-отчетлива е разликата в групата на остеопенията (5.32 ± 1.71 nmol/mmol към 7.60 ± 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 с 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 DPD/Cr губи своята значимост, а при съпоставка на случаите с HDL-C > 1.3mmol/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 с 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 > 1.3mmol/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 набелязват 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 > 1.3mmol/l. Не бяха намерени корелационни зависимости и в анализирания според КМП групи. Проведения 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.

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 костния мозък, но екзогенният холестерол инхибира диференциацията на кост-формиращите клетки. Тези наблюдения предполагат, че ефектът на холестерола върху остеогенезата е по-комплексен и не може да бъде дефиниран като „добър“ или „лош“. Проведените в насто-

ящото проучване анализи между нивата на **ТС** и **КМП** не предполагат сигнификантни връзки. В съответствие с нашите резултати са данните от проучването на Go J 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 Janković D 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 данните за връзката между костната обмяна и нивата на **ТС** в литературата също са нееднозначни. Редица автори не откриват зависимости (Brownbill 2006, Yamauchi 2015). Други обаче намират както позитивни (Majima 2008), така и негативни (Chen 2013) 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. Редица ав-

тори 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 (Brownbill 2006, Panahi 2019). 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 нивата на TG и риска от костни фрактури.

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 рисков фактор за остеопороза. От друга страна, Ergsoy 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 (Cui 2012, Wang 2014). 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. 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

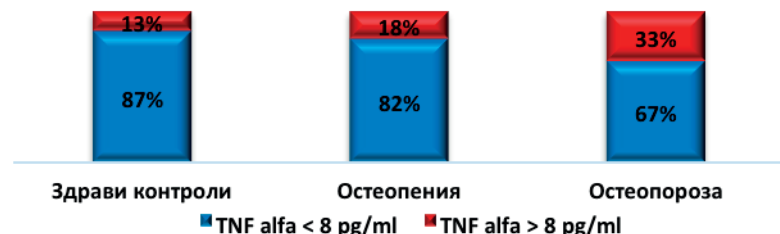
между HDL-C и КМП на ниво предмишница и гръбначен стълб независимо от възраст, давност на МП и ИТМ, а Wang и съавт. (2014) не откриват значима корелация между HDL-C и постменопаузалната остеопороза. След проведените мултирегресионни стъпкови анализи в нашето проучване все пак установихме, че между КМП 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 (Huang X 2018). От друга страна обаче, HDL-C премахва и оксистеролите от периферните тъкани, което може да повлияе отрицателно на остеогенната диференциация (Yang Y 2018), тъй като оксистеролите 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 (Liu 2013), както и намаляването на риска от фрактури (Helin-Salmivaara 2012). Въпреки това други проучвания и последващи анализи не намират такава зависимост (LaCroix A Z 2003, Wang Z 2016). 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.

4.6. 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 анализиранияте 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. 1). 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. 33).



Фигура 33. Разпределение на случаите с надпорогово ниво на TNF alfa в анализиранияте 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 надпорогови стойности на проинфламаторния цитокин (за BMD L1-L4 0.93 ± 0.15 g/cm² към 1.03 ± 0.14 g/cm², $p = 0.02$). От проведените впоследствие корелационни анализи беше установена отрицателна зависимост между нивата на TNF alfa и КМП на ниво лумбални прешлени (за BMD L1-L4 $r = -0.267$; $p = 0.024$). Тази зависимост запазва своята значимост след съобразяване на *OT* и *ИТМ* (за BMD L1-L4 $r = -0.226$; $p = 0.05$), но става статистически незначима след съобразяване на *ТТ*, което е свързано положително с КМП ($\beta = 0.423$, $p < 0.001$).

От сравнителния анализ на *маркерите на костната обмяна* спрямо нива на TNF alfa под и над 8 pg/ml се намериха сигнификантно по-ниски стой-

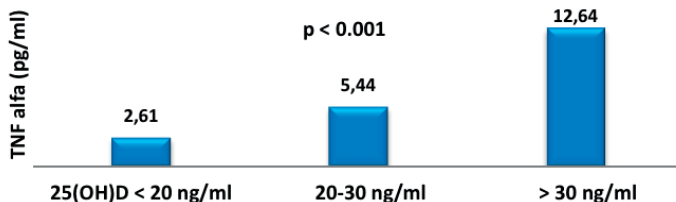
ности на DPD/Cr при надпрагови стойности на инфламаторния цитокин (4.96 ± 1.97 nmol/mmol към 6.28 ± 2.13 nmol/mmol, $p = 0.027$). При съпоставка на нивата на TNF alfa спрямо определените прагови стойности на маркерите на костната обмяна не се установиха сигнификантни разлики, но се набеляза тенденция за по-високи нива на TNF alfa при стойности на Beta Crosslaps над 0.44 ng/ml (6.00 ± 9.99 pg/ml към 5.02 ± 5.84 pg/ml, $p > 0.05$), както и за по-ниски нива на TNF alfa при стойности на DPD/Cr над 5.67 nmol/mmol (4.43 ± 7.23 pg/ml към 6.83 ± 9.42 pg/ml, $p > 0.05$). Не се установи корелационна зависимост на TNF alfa с нивата на OC и Beta Crosslaps в общата извадка. С 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 DPD/Cr съобразно eGFR негативната корелация губи своята значимост. Мулти-регресионните 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 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 проведените 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 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 TT с 10-годишния риск за MOF ($\beta = -0.759$, $p = 0.001$) и 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. Установи се значимо по-малка *OT* (85.41 ± 9.23 cm към 91.69 ± 10.92 cm, $p = 0.035$) и *по-ниско TT* (63.71 ± 10.61 kg към 69.44 ± 10.33 kg, $p = 0.05$) при стойности на TNF alfa > 8 pg/ml. От последващите корелационни анализи между атропометричните 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 alpha се установи отрицателна слаба клоняща към умерена зависимост ($r = -0.279$; $p = 0.018$). Подобна зависимост се установи и между TNF alpha и ТТ ($r = -0.287$; $p = 0.015$). Проведеният впоследствие многофакторен анализ показва, че ТТ е антропометричният параметър, който се свързва негативно с TNF alpha ($\beta = -0.287$, $p = 0.015$), а зависимостта с ОТ губи своята значимост след съобразяване на ТТ.

По отношение на *25(OH)D* се установи, че нивата на витамина са сигнификантно по-високи при стойности на TNF alpha > 8 pg/ml (25.54 ± 8.1 ng/ml към 20.80 ± 9.02 ng/ml, $p = 0.05$). Освен това се отчита и сигнификантна разлика в средните нива на TNF alpha според нивата на *25(OH)D* (фиг. 34).



Фигура 34. Средни нива на TNF alpha според нивата на *25(OH)D*

Нещо повече, установи се 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 ($r = 0.383$, $p = 0.001$).

Кост и CRP. При анализа на нивата на CRP не се доказва наличието на съществена разлика между анализираниите според КМП групи (табл. 1). 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 на костната обмяна и с фрактурните рискове. Според нивата на TNF alpha се откриха сигнификантно по-високи стойности на CRP (6.90 ± 10.69 mg/l спрямо 3.23 ± 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 alfa и костния интегритет. Между CRP и костния интегритет обаче не бяха намерени взаимовръзки и зависимости.

Въпреки че се коментират стимулиращите ефекти на TNF alfa и CRP върху остеокластната активност и костната загуба (Pfeilschifter 2002, Khosla 2001), 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 (Cao 2011, Guri 2011). Допускаме, че причината за тези несъответствия в нашите резултати се дължат на по-малкия процент (19%) на лица със затлъстяване в общата извадка.

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/недостатъчност на витамин D или на влиянието на допълнителен фактор, който не е анализиран в настоящото проучване. От друга страна, Azizieh F 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.

4.7. 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 ≥ 130 mmHg и/или ДАН ≥ 85 mmHg. В настоящото проучване са приети тези стойности с оглед критериите за MetC и предвид категориите на АН, дефинирани в препоръките на ACC/AHA от 2017 г. Все пак вземаме под внимание факта, че АН не е проследено за потвърждаване на диагнозата АХ при лицата с новодиагностицирана АХ (нАХ). От друга страна, някои от жените с нАХ попадат в категорията на високо нормално АН според препоръките на ESC/ESH от 2018г. В тази връзка в последващите анализи провеждаме и допълнителни изчисления с отделяне на групата с нАХ от пациенти с известна и лекувана АХ.

В наблюдаваната извадка 1/3 от жените са с нормални стойности на АН. При жените с известна АХ, които са 61% от изследваните лица (13% първи стадий АХ, 36% втори стадий АХ и 12% трети стадий АХ), се отчита добър контрол на АН на фона на антихипертензивна терапия. Случаите с нАХ са 8% от наблюдаваната извадка и са определени като първи стадий АХ.

Прави впечатление, че лицата с нАХ са със сигнификантно по-високи стойности на САН и ДАН спрямо случаите без АХ и тези с известна АХ (табл. 6).

Таблица 6. Средни стойности на систолното и диастолното АН (mean ± SD; p value

	Без АХ	Новодиагностицирана АХ	Известна АХ	P value
систолично АН	118 ± 7 mmHg	136 ± 8 mmHg	126 ± 12 mmHg	< 0.001
диастолно АН	74 ± 7 mmHg	89 ± 6 mmHg	77 ± 8 mmHg	< 0.001

Установи се сигнификантна разлика ($p = 0.001$) във възрастта на жените според наличието на АХ и стadiите ѝ, като при лицата без АХ се отчита най-ниска (57.76 ± 6.57 г), а в групата на III стадий АХ най-висока средна възраст (67.6 ± 4.25 г). От друга страна, се установи тенденция за нарастване на давността на МП според наличието на АХ и стadiите ѝ. Постменопаузалният период е най-кратък при жените без АХ (9.56 ± 6.41 г), а най-продължителен при лицата с III стадий АХ (14.9 ± 5.36 г). Намерените разлики в давността на МП между групите според наличието на АХ и стadiите ѝ обаче не достигат статистическа значимост ($p = 0.06$). Сигнификантна разлика в анализирани антропометрични показатели според наличието на АХ и стadiите ѝ се намери само по отношение на ИТМ (без АХ 25.53 ± 2.51 кг/м²; нАХ 24.55 ± 1.19 кг/м²; I стадий АХ 27.24 ± 3.37 кг/м²; II стадий АХ 27.9 ± 5.23 кг/м²; III стадий АХ 29.52 ± 3.53 кг/м², $p = 0.02$).

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 жените с АХ (фиг. 35).



Фигура 35. Разпределение на артериалната хипертония между анализираниите според КМП групи

При анализа на средните стойности на КМП според наличието на АХ и нейния стадий се установиха няколко разлики, макар и несигнификантни. Беше отчетена най-ниска КМП на ниво L1-L4 ($BMD 1.00 \pm 0.18g/cm^2$), Femoral Neck ($BMD 0.78 \pm 0.15g/cm^2$) и Total Neck ($BMD 0.85 \pm 0.15g/cm^2$) при жените с III стадий на АХ, което вероятно се дължи на негативното влияние върху костта на настъпилите таргетни органични 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 ($BMD 0.85 \pm 0.12g/cm^2$) и Total Neck ($BMD 0.93 \pm 0.13g/cm^2$) спрямо лицата без АХ (BMD Femoral Neck $0.82 \pm 0.09g/cm^2$; BMD Total Neck $0.89 \pm 0.10g/cm^2$) и спрямо лицата с I стадий АХ (BMD Femoral Neck $0.82 \pm 0.11g/cm^2$; BMD Total Neck $0.91 \pm 0.13g/cm^2$) 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 нАХ, 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 КМП след отделянето на жените с нАХ (съответни нелекувана) в самостоятелна група. След направените преизчисления при лицата с I стадий АХ, които провеждат медикаментозно лечение, се отчитат най-добри стойности на КМП (BMD L1-L4 $1.07 \pm 0.12g/cm^2$; BMD Femoral Neck $0.85 \pm 0.10g/cm^2$; BMD Total Neck $0.94 \pm 0.14g/cm^2$). От друга страна, при лицата с нАХ се отчита най-ниска КМП в тези скелетни региони (BMD L1-L4 $0.94 \pm 0.13g/cm^2$; BMD Femoral Neck $0.76 \pm 0.09g/cm^2$; BMD Total Neck $0.85 \pm 0.09g/cm^2$), която е съпоставима с установените параметри при III стадий АХ. Допълнител-

но установихме сигнификантна разлика в давността на МП между жените с нАХ и лицата с I стадий АХ, които провеждат медикаментозно лечение (съответно 14.14 ± 6.09 г. към 8.18 ± 5.56 г, $p = 0.048$) при липса на значима разлика във възрастта (съответно 60.43 ± 6.65 г. към 58.27 ± 5.33 г, $p > 0.05$). От друга страна, при съпоставка на лицата с нАХ спрямо тези с III стадий АХ се установи сигнификантна разлика във възрастта (съответно 60.43 ± 6.65 г. към 67.6 ± 4.25 г, $p = 0.016$) при липса на такава за давността на МП (съответно 14.14 ± 6.09 г. към 14.9 ± 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.

От проведения корелационен анализ се установи отрицателна връзка на ДАН с КМП на ниво лумбални прешлени и бедрена шийка (с BMD L1-L4 $r = -0.284$, $p = 0.009$; с BMD Femoral Neck $r = -0.232$, $p = 0.034$). Тази зависимост се запазва след съобразяване на *възраст*, *ИТМ* и *ОТ*. Сигнификантна остава само корелацията между КМП на ниво лумбални прешлени и ДАН след съобразяване на *давност на МП* и *ТТ*.

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 ± 6.99 г. спрямо 57.76 ± 6.62 г; $p = 0.015$), както и в анализираниите според КМП групи, допускаме, че установеното негативното 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 (табл. 7), която включва медикаменти от групата на тиазидните диуретици (32.1%), ACEi/ARB (46.4%), BB (39.3%) и/или Са-антагонисти (9.5%). Само две жени с остеопения получават бримков диуретик.

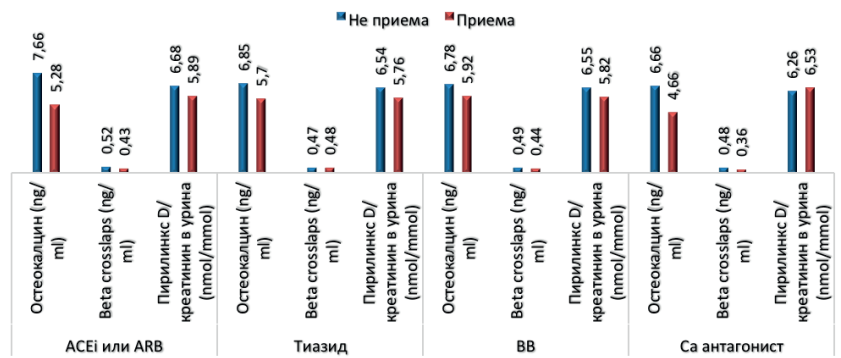
Таблица 7. Средна стойност на T score/BMD според приема на антихипертензивни медикаменти в анализираниите според КМП групи (mean; p value)

		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
Тиа- зид	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 анта- гонист	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 ²)								
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
Тиа- зид	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 анта- гонист	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

Анализът на данните показва по-добри параметри на КМП на ниво бедрена шийка и проксимален фемур при прием на ACEi 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 BB 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 областта на бедрения регион. Приемът на Ca 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 анализирания 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. 36).



Фигура 36. Сравнителен анализ на нивата на остеокалцин, Beta Crosslaps и съотношение пирилинкс D/креатинин в урината според приема на 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/ARB, BB и/или Ca-антагонист, както и за DPD/Cr при прием на ACEi/ARB, тиазиден диуретик и/или BB. Липсва обаче сигнификантна разлика ($p > 0.05$) в нивата на Beta Crosslaps при приема на тиазид и в нивата на DPD/Cr при прием на Ca-антагонист.

Фрактурен риск и артериална хипертония

При оценка на риска от фрактури беше намерена съществена разлика според наличието на АХ и стadiите ѝ (табл. 8). Отчетоха се най-ниски рискове при лицата с I стадий АХ и при случаите без АХ, докато при III стадий АХ фрактурните рискове са най-високи и съпоставими с тези при жените с нАХ.

Таблица 8. Средни стойности на риска от фрактури според стадия на АХ

Фрактурен риск	Без АХ	Новодиagnosticираща АХ	Стадий на АХ			P value
			Първи	Втори	Трети	
10 годишен риск MOF (%)	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 HF (%)	1.23 ± 0.92	3.16 ± 3.21	0.71 ± 0.78	1.58 ± 1.50	3.29 ± 3.44	0.003

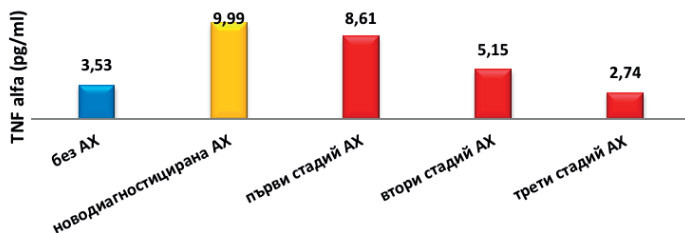
(mean ± SD; p value)

От проведения впоследствие корелационен анализ се установи положителна връзка на ДАН както с 10-годишния риск за MOF ($r = 0.252$; $p = 0.021$), така и по отношение на 10-годишния риск за HF ($r = 0.282$; $p = 0.009$). Тази зависимост се запазва за двата фрактурни риска след съобразяване на *възраст*, *ТТ*, *ИТМ* и *ОТ*. След съобразяване на *давността на МП* положителна се запазва корелацията само между ДАН и 10-годишния риск за HF. Не се установяват допълнителни разлики и зависимости между приема на отделните антихипертензивни медикаменти и риска от фрактури.

Калциево-фосфорна обмяна и АХ. При изключване на пациентите, които приемат тиазид, 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 P с АН показва негативна зависимост ($r = -0.300$;

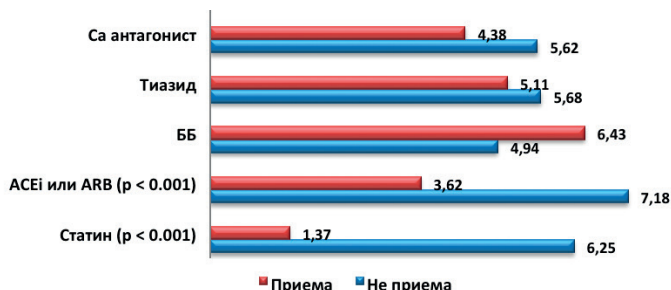
$p < 0.05$), т.е. повишените нива на АН се свързват с по-ниски нива на серумния Р. Подобни резултати се установяват и по отношение на фосфатурията, но те не са статистически значими ($r = -0.126$; $p > 0.05$).

Връзка на АХ с инфламаторните маркери. При анализа на нивата на **TNF alfa** според наличието на АХ се установи, че лицата, които имат АХ, са с повишени стойности на инфламаторния цитокин спрямо тези, които нямат АХ (5.91 ± 9.31 pg/ml към 3.53 ± 4.38 pg/ml, $p > 0.05$), като жените с нАХ са със сигнификантно по-високи нива на **TNF alfa** спрямо лицата без АХ (9.99 ± 9.63 pg/ml към 3.53 ± 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. 37). Въпреки това не се доказва корелационна зависимост на САН и ДАН с проинфламаторния цитокин.



Фигура 37. 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. 38).



Фигура 38. 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/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. От друга страна, само 55% от лицата с I стадий АХ приемат АСЕi/ARB, а статин приема само една жена. В групата на II стадий АХ 77% от жените приемат АСЕi/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 (Yang 2014, Li 2017, Ye 2017, Chai 2021), 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, съответстват на резултатите на Jeon и съавт. (2011), докато други автори отчитат негативно влияние и на САН върху костното здраве (Carruccio 1999). 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 nАХ (съответно нелекувана) 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 (Hijazi 2020, Ghosh 2014). Установените по-добри показатели на КМП в различните скелетни региони в групата на здравите контроли и сред жени с остеопения, които приемат АСЕi/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, предполагат 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 Са-Р обмяна, повишен симпатиков тонус, съдови смущения ^(Do Carmo 2020). 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/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 фосфор. Установената положителна зависимост на калциурията с АН при изключване на пациентите, които приемат тиазид, подкрепя един от възможните механизми, чрез който АХ влошава костното здраве, като насочва вниманието и към потенциалните ползи на тиазидните диуретици за костта ^(Sigurdsson 2001, Schoofs 2003, Aung 2011). Тези данни са в съответствие с установената от Reid и съавт. (2000) по-ниска калциурия при постменопаузални жени, 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 Р, като го насочват от извънклетъчното към вътреклетъчното пространство ^(Body 1983). От друга страна, по-висока костна плътност установяваме 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 (Gradosova 2012, Ushijima 2010, Kosaka 1998).

4.8. Оценка и анализ на връзката на метаболитния синдром с костното здраве

Метаболитният синдром е дефиниран съобразно обединените критерии от 2009 г. на IDF, АНА, NHBLI, WHF и IASO. В общата извадка без MetC са 51.2% от случаите, а 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. 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. От направения сравнителен анализ очаквано се отчете сигнификантна разлика в стойностите на компонентите на синдрома между пациентите със и без MetC (табл. 9).

Таблица 9. Сравнителен анализ на компонентите на метаболитния синдром в групите според наличието или липсата на синдрома

Показател		с MetC	без MetC	P value
Талия (см)	mean ± SD	95.36 ± 10.87	86.86 ± 10.39	< 0.001
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
HDL-C (mmol/l)	mean ± SD	1.57 ± 0.40	1.78 ± 0.36	0.015
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. 10).

Таблица 10. Сравнителен анализ на антропометрични, метаболитни, инфламаторни и хормонални параметри според наличието или липсата на метаболитния 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 ²)	mean ± SD	28.64 ± 4.58	25.42 ± 2.76	< 0.001
Телесно тегло (kg)	mean ± SD	72.51 ± 12.45	65.91 ± 9.19	0.007
Тютюнопушене	да	34.1%	25.6%	0.268
КГ на 120 мин (mmol/l)	mean ± SD	6.46 ± 2.25	5.61 ± 1.11	0.030
Инсулин изходно (μIU/ml)	mean ± SD	10.16 ± 5.95	7.23 ± 3.77	0.008
Инсулин на 120 мин (μIU/ml)	mean ± SD	62.28 ± 44.68	43.98 ± 21.62	0.018
НОМА index	mean ± SD	2.68 ± 1.63	1.73 ± 0.96	0.002
ТС (mmol/l)	mean ± SD	5.72 ± 1.28	5.69 ± 0.89	0.889
LDL-C (mmol/l)	mean ± SD	3.5 ± 1.18	3.5 ± 0.79	0.989
25(OH)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	0.05
TNF alfa (pg/ml)	mean ± SD	4.01 ± 5.58	6.99 ± 10.35	0.132
ПК (mmol/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 ²⁺ (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 P (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 показва 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. 11). 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 спрямо лицата в същата група, но без MetC (BMD L1-L4 $1.11 \pm 0.1 \text{ g/cm}^2$ към $1.02 \pm 0.07 \text{ g/cm}^2$, $p = 0.006$).

Таблица 11. Сравнителен анализ на КМП според наличието на метаболитния синдром (mean \pm SD; p value)

Скелетен регион	T score (\pm SD)			BMD (g/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	-0.66 \pm 0.99	-1.12 \pm 0.93	0.029	0.77 \pm 0.11	0.72 \pm 0.11	0.033
Shaft	–	–	–	1.09 \pm 0.23	1.05 \pm 0.14	0.378
Total Neck	-0.60 \pm 0.99	-1.01 \pm 0.91	0.05	0.93 \pm 0.13	0.88 \pm 0.11	0.05

По отношение на нивата на маркерите на костната обмяна не бяха установени сигнификантни разлики между лицата със и без MetC в общата извадка. 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 OC ($p < 0.01$) и Beta Crosslaps ($p < 0.05$) спрямо лицата в същата група, но без MetC. При анализа на DPD/Cr се установи

значителна по-високо ниво при лицата с остеопения и МетС ($p < 0.01$) спрямо жените в същата група, но без МетС. В групата на остеопорозата 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.

Не се установява сигнификантна разлика във фрактурните рискове според наличието на МетС в общата извадка и в анализирания според КМП групи. Не бяха намерени последователни зависимости и спрямо броя на компонентите на МетС.

От сравнителния анализ на корелационните зависимости между компонентите на МетС и анализирания костни показатели при лица със и без МетС в общата извадка се отчетоха някои различия. При жените с МетС по-голямата ОТ се свързва с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени ($r = 0.282$; $p = 0.037$) и в бедрения регион ($r = 0.307$; $p = 0.025$), независимо от позитивната корелация с уринния маркер за костна резорбция DPD/Сr ($r = 0.363$; $p = 0.01$). По-високите нива на TG също се свързват с по-висока КМП, но само в областта на лумбалните прешлени ($r = 0.306$; $p = 0.026$), както и с по-високо ниво на DPD/Сr ($r = 0.291$; $p = 0.032$). От друга страна, ДАН корелира негативно с КМП на ниво лумбални прешлени ($r = -0.384$; $p = 0.007$) и на ниво бедрена шийка ($r = -0.308$; $p = 0.025$). По-високите стойности на ДАН се свързват и с по-високи фрактурни рискове (за MOF $r = 0.402$; $p = 0.005$; за HF $r = 0.411$; $p = 0.004$). Освен това и нивата на HDL-C корелират негативно с КМП на ниво лумбални прешлени ($r = -0.291$; $p = 0.033$), но по-високите нива на липидния показател се свързват с по-ниско ниво на маркера за костна резорбция DPD/Сr ($r = -0.358$; $p = 0.011$). Отчете се допълнително позитивна корелация между КГ на гладно и 10-годишния риск за MOF ($r = 0.303$; $p = 0.027$). При жените **без МетС** единствено по-голямата ОТ се свързва с по-висока КМП, при това само в областта на бедрения регион ($r = 0.394$; $p = 0.004$), 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 ($r = -0.295$; $p = 0.028$) и с по-високи стойности на серумния маркер за костна резорбция Beta CrossLaps ($r = 0.265$; $p = 0.043$), но липсва корелация с фрактурните рискове. Освен това по-високите нива на HDL-C ($r = -0.295$; $p = 0.027$) и КГ на гладно ($r = -0.356$; $p = 0.019$) се свързват с по-ниски нива на маркера за костно формиране ОС.

Последващият мултирегресионен стъпков анализ между компонентите на **MetC** и анализираният 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 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 с DPD/Cr ($\beta = 0.310$, $p = 0.04$) и независимата негативна връзка на HDL-C с DPD/Cr ($\beta = -0.304$, $p = 0.043$) губят своята значимост след съобразяване на eGFR. От мултирегресионния стъпков анализ между компонентите на **MetC** и анализираният 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 на ИТМ, ТТ, КГ на 120 мин, инсулин на гладно и на 120 мин, НОМА index и CRP между лицата със и без **MetC** се проведе и последващ сравнителен анализ на корелационните зависимости между посочените клинично-лабораторни параметри и анализираният костни показатели при лица със и без **MetC**. 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 (за BMD L1-L4 $r = 0.403$; $p = 0.005$) и в бедрения регион (за BMD Femoral Neck $r = 0.259$, $p = 0.005$; за BMD Total Neck $r = 0.327$, $p = 0.019$), както и с по-ниски фрактурни рискове (за MOF $r = -0.367$, $p = 0.009$; за HF $r = -0.357$, $p = 0.011$), независимо от негативната корелация с маркера за костно формиране OC ($r = -0.279$; $p = 0.039$) и позитивната корелация с уринния маркер за костна резорбция DPD/Cr ($r = 0.262$; $p = 0.049$). Освен това по-високият ИТМ се асоциира с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени ($r = 0.341$; $p = 0.015$), както и с по-ниски фрактурни рискове (за MOF $r = -0.276$; $p = 0.04$; за HF $r = -0.317$; $p = 0.022$) на фона на негативна корелация със серумния маркер за костна резорбция Beta Crosslaps ($r = -0.264$; $p = 0.048$). От друга страна, по-високите нива на инсулин на 120 мин се свърз-

ват с по-ниска КМП на ниво бедрена шийка (за BMD Femoral Neck $r = -0.286$, $p = 0.035$) и с по-високи фрактурни рискове (за MOF $r = 0.326$, $p = 0.019$; за HF $r = 0.298$, $p = 0.029$). Отчете се допълнително позитивна корелация между *КГ на 120 мин* и 10-годишния риск за MOF ($r = 0.293$, $p = 0.032$). При жените **без MetC** по-високото *ТТ* също се свързва с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени (за BMD L1-L4 $r = 0.459$, $p = 0.001$) и в бедрения регион (за BMD Femoral Neck $r = 0.622$, $p < 0.001$; за BMD Total Neck $r = 0.569$, $p < 0.001$), както и с по-нисък 10-годишен риск за HF ($r = -0.422$; $p = 0.002$), независимо от липсата на корелация с маркерите за костна обмяна. По-високият *ИТМ* се асоциира с по-висока КМП в областта на Femoral Neck (за BMD $r = 0.399$; $p = 0.004$) и Total Neck (за BMD $r = 0.403$; $p = 0.004$), независимо от позитивната корелация с маркера за костна резорбция DPD/Cr ($r = 0.275$; $p = 0.037$), 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 (за инсулина $r = 0.381$, $p = 0.006$; за НОМА index $r = 0.392$, $p = 0.05$) и в бедрения регион (за инсулина $r = 0.425$, $p = 0.002$; за НОМА index $r = 0.444$, $p = 0.001$), както и с по-ниски фрактурни рискове (за MOF и инсулин $r = -0.426$, $p = 0.002$; за HF и инсулин $r = -0.382$, $p = 0.006$; за MOF и НОМА index $r = -0.394$, $p = 0.004$; за HF и НОМА index $r = -0.352$, $p = 0.01$), 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* при лицата без MetC се свързват с по-нисък 10-годишен риск за MOF ($r = -0.257$, $p = 0.048$). Отчете се допълнително позитивна корелация между *КГ на 120 мин* и двата фрактурни риска (за MOF $r = 0.263$, $p = 0.044$; за HF $r = 0.297$, $p = 0.027$).

За да определим независимите връзки на костния интегритет с компонентите на MetC и анализираните допълнително клинично-лабораторни параметри, проведохме последващ мултирегресионен стъпков анализ. Резултатите при лицата с **MetC** показват, че по-високото *ТТ* се свързва с по-висока КМП на ниво лумбални прешлени ($\beta = 0.392$, $p = 0.008$) и проксимален фемур ($\beta = 0.327$, $p = 0.037$), а по-високите нива на *ТГ* се свързват с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени ($\beta = 0.292$, $p = 0.045$). 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 (за MOF $\beta = 0.382$, $p = 0.01$; за HF $\beta = 0.411$, $p = 0.008$), а по-високите стойности на инсулина на 120 мин се свързват с по-висок 10-годишен риск за MOF ($\beta = 0.303$, $p = 0.039$). Последващите изчисления показват, че повишеното ДАН увеличава с 16.9% 10-годишния риск за HF, а комбинацията от повишено ДАН и по-висок инсулин на 120 мин увеличава с 25.2% 10-годишния риск за MOF. При включване в анализа на възраст и давност 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 MOF 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 MetC** се установява, че по-високото ТТ се свързва с по-висока КМП в областта на лумбалните прешлени ($\beta = 0.849$, $p < 0.001$) и в бедрения регион ($\beta = 0.471$, $p = 0.001$), както и с по-нисък 10-годишен риск за HF ($\beta = -0.882$, $p < 0.001$), независимо от липсата на зависимост с маркерите на костната обмяна. Прави впечатление, че позитивната връзка на КМП и ТТ е по-силна при лицата без MetC спрямо тези с MetC. От друга страна, по-голямата ОТ при липса на MetC се свързва с по-ниска КМП на ниво лумбални прешлени ($\beta = -0.533$, $p = 0.008$), а по-високият ИТМ се свързва с по-висок 10-годишен риск за HF ($\beta = 0.570$, $p = 0.003$). Освен това и по-високите стойности на ДАН се свързват с по-ниска КМП на ниво лумбални прешлени ($\beta = -0.351$, $p = 0.008$) и с по-висок 10-годишен риск за HF ($\beta = 0.278$, $p = 0.019$), докато по-високите нива на HDL-C се свързват с по-нисък 10-годишен риск за HF ($\beta = -0.308$, $p = 0.011$). Отчете се обаче позитивна зависимост между НОМА index и КМП в бедрения регион ($\beta = 0.277$, $p = 0.042$) и по-нисък 10-годишен риск за MOF при по-високи нива на инсулин на гладно ($\beta = -0.426$, $p = 0.04$), както и по-нисък 10-годишен риск за HF при по-високи нива на инсулин на 120 мин ($\beta = -0.353$, $p = 0.006$), 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 ($\beta = -0.356$, $p = 0.019$), а по-високата КГ на 120 мин се свързва с по-висок 10-годишен риск за HF ($\beta = 0.426$, $p = 0.001$). Тези резултати предполагат негативна връзка на костния интегритет с по-високите нива на КГ при лица без ЗД, но насочват допълнително вниманието към връзката

на ОС с глюкозната хомеостаза. При включване в анализа на възраст и давност на МП се отчита допълнителна негативна зависимост на *HOMA index* с 10-годишен риск за MOF ($\beta = -0.296$, $p = 0.009$), независимо от позитивната връзка на възрастта с фрактурните рискове. Възрастта се свързва освен това позитивно с DPD/Cr ($\beta = 0.321$, $p = 0.043$), независимо от eGFR.

Обсъждане: Нашите резултати показват, че жените в постменопаузална възраст с **МетС** имат по-висока костна маса на ниво проксимален фемур спрямо случаите без **МетС**. Допълнително установихме и по-висока КМП на ниво лумбални прешлени при жени с остеопения и **МетС** спрямо лицата в същата група, но без **МетС**. От друга страна, намерихме по-ниско ниво на костна обмяна при жени с остеопороза и **МетС** спрямо лицата в същата група, но без **МетС**. Въпреки това между общата група с **МетС** и тази без **МетС** 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 **МетС** висцерално заглъстяване 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 **МетС**, 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-високите стойности на **ДАН** се свързват 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 антропомет-

рични и метаболитни промени, вероятно поради контрабалансиращия ефект на ТТ и ТG. От друга страна, по-високите стойности на инсулина на 120 мин 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 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 при жените с MetC също губят своята значимост при многофакторния анализ за сметка на ДАН и нивата на инсулина на 120 мин. Все пак при съобразяване на възраст и давност 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 ТG 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 D и съавт. (2007) се установява, че лицата с MetC имат по-ниска КМП на ниво бедро след съобразяване на ИТМ. Допълнително се отбелязва, че чес-

тотата на остеопоротичните невертебрални фрактури е значително по-висока при анализираниите възрастни жени с МетС. Аналогични са резултатите на Kim и съавт. (2010), които установяват, че лицата с МетС имат по-ниска КМП на ниво бедрена шийка в сравнение с лицата без МетС, а сред всички компоненти на МетС като най-значителен отрицателен предиктор за КМП авторите отличават ОТ. От друга страна, Jeon и съавт. (2011) установяват, че МетС 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 МетС не се асоциира с КМП в постменопаузална възраст, но не изключват негативна връзка между костната маса и отделните компоненти на МетС 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 данни, че при МетС е налице независима положителна връзка между нивата на TG и КМП, но на ниво проксимален фемур. Подобно на нашите резултати Park и съавт. (2010) намират при жени в постменопаузална възраст с МетС обратна връзка между HDL-C и КМП, но не само на ниво лумбални прешлени, а и на ниво бедрена шийка. 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 МетС, но не откриват връзка с фрактурните рискове. Остава все пак отворен въпросът за фрактурния риск при МетС. Ние не намираме значима разлика между фрактурните рискове в постменопаузална възраст според наличието или липсата на МетС, но установихме компоненти на МетС 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 МетС съобразно броя, комбинацията и степента на изява на съответните компоненти. От друга страна, метаанализ на Yang L (2016), включващ пет проспективни проучвания, показва, че МетС 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 МетС ИР, която може да повиши риска от фрактури чрез допъл-

нителни ефекти върху костната здравина ^(Yang 2018), независимо от връзката с КМП. Все пак ние установихме, че НОМА index се свързва негативно с КМП на ниво лумбални прешлени при MetС, а по-високите нива на инсулина на 120 мин 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 мускулна маса ^(Alemán-Mateo 2014, Lee 2015) и сила ^(Abbatecola 2005, Barzilay 2009), които обуславят по-голяма нестабилност. От друга страна е ясно, че с развитието и прогресията на Т2ЗД 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 Т2ЗД КГ на гладно и на 120 мин се асоциират негативно с костния интегритет.

4.9. Определяне на рисков профил за костно здраве в постменопаузална възраст

– Водещи рискови фактори за компрометирано костно здраве в постменопаузалния период са **голямата давност на МП 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., а като прагова стойност на възрастта, над която рискът от остеопороза нараства, определихме 62.5г. 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 ОС (5.18 ng/ml), Beta Crosslaps (0.44 ng/

ml) и DPD/Cr (5.67 nmol/mmol) 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 ТТ**, което се свързва с по-ниски показатели за костна плътност и по-високи фрактурни рискове. За прагова стойност на ТТ, под която рискът за остеоопора нараства, определихме 66.5 кг. Бяха намерени и прагови стойности на ТТ, под които фрактурните рискове се увеличават, като за 10-годишния риск за MOF са 62 кг, а за 10-годишния риск за HF са 66.5 кг. 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 предполагат, 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.

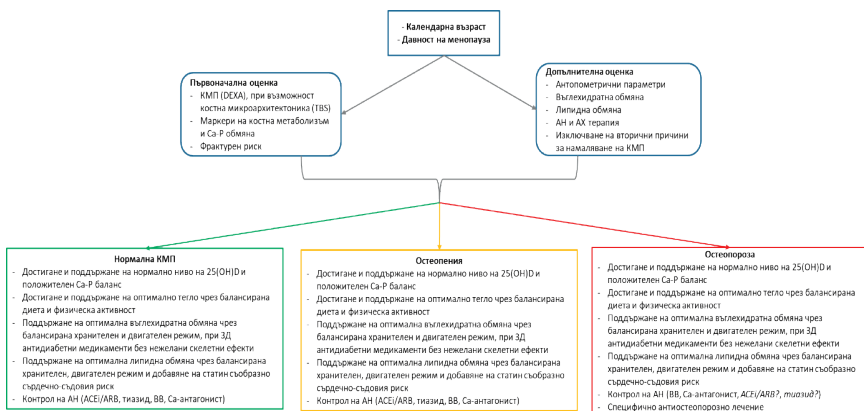
– След оценката на въглехидратната обмяна при жени в постменопаузална възраст без ЗД се открито и няколко допълнителни потенциални рискови фактора. **По-ниските базални инсулинови нива** (инсулин на гладно) се свързват с по-висок 10-годишен риск за MOF на фона на установени по-ниски параметри на КМП 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 $\mu\text{IU/ml}$. От друга страна, **по-високи стимулирани инсулинови нива** (инсулин на 120 мин) се свързват с по-висок 10-годишен риск за MOF на фона на намерени по-ниски параметри на КМП при развитие на *ИР* (НОМА index > 2). За рискови стойности на инсулина на 120 мин по отношение на 10-годишния риск за MOF се приемат тези над 39.7 $\mu\text{IU/ml}$. 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 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 **АХ** 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 своевременно и ефикасна превенция, профилактика и лечение на остеопорозата в постменопаузална възраст (фиг. 39).



Фигура 39. Костно здраве в постменопаузална възраст: диагностично-терапевтичен подход

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 остеоластната 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 връзка 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 МП и напредналата възраст** са водещите немодифицируеми рискови фактори за развитието на остеопороза при женския пол. Тези данни се потвърждават и в нашето проучване. 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 **Са-Р баланс** в организма например е предпоставка за по-добри параметри на костното здраве при жени в постменопаузална възраст. В допълнение установената положителна корелация между **25(OH)D** и КМП при здрави контроли потвърждава ролята на витамина 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. 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. От друга страна, загубата на положителната връзка между **ОГ 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. 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 и КМП, както и позитивната зависимост между КГ на 120 мин 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 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 предполагаме, че връзка 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. 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. 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. 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 НОМА 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 нямат 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 потенциалните плеотропни ефекти на антихипертензивните медикаменти върху костта. 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 избраната 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 **MetC** установяваме, че отделните компоненти на синдрома могат да бъдат асоциирани с разнопосочни промени в костния интегритет. В заключение от проведените комплексни анализи смятаме, че сумарната връзка на MetC 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., Христозов, 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 № 110–1939/05.12.2018г*)

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторката изказва благодарност на научния си ръководител, на научните си консултанти, на колегите, подпомогнали осъществяването на настоящата работа, и на семейството си за подкрепата и съдействието.