

Ассоциации липопротеидов с костной массой у женщин в постменопаузе

И.А. СКРИПНИКОВА, Э.С. АБИРОВА, П.А. АЛАСОВА, Н.А. АЛИХАНОВА, М.Б. ХУДЯКОВ, В.А. ВЫГОДИН

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Associations of lipoproteins with bone mass in postmenopausal women

I.A. SKRIPNIKOVA, E.S. ABIROVA, P.A. ALYASOVA, N.A. ALIKHANOVA, M.B. KHUDYAKOV, V.A. VYGODIN

National Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучить связь липидного состава крови с костной массой у русских женщин в постменопаузе.

Материалы и методы. В одномоментное исследование включили 373 женщины в постменопаузе (возраст 45—80 лет), которые обследовались в амбулаторных условиях для диагностики остеопороза. Рост, массу тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) измеряли перед денситометрией. Индекс Кетле рассчитывали как отношение масса тела (кг)/рост (м²). Концентрацию липидов и аполипопротеидов (апо) АI и В определяли ферментным методом. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) измеряли в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости (ПОБК) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты. В зависимости от состояния костной массы пациенток разделили на 3 группы: 1-я — с остеопорозом (ОП), 2-я — с остеопенией, 3-я — с нормальной МПКТ. Уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) оказались статистически значимо выше у женщин в постменопаузе с ОП, чем у лиц с нормальной костной массой. Выявлена отрицательная корреляция уровней ХС, ХС ЛПВП с МПКТ поясничного отдела позвоночника, уровня ХС ЛПВП с МПКТ шейки бедренной кости (ШБК) и всего ПОБК. Уровень липопротеида (а) (ЛПА) был достоверно ниже в группе пациенток с ОП и позитивно коррелировал с МПКТ ШБК и всего ПОБК. После коррекции на возраст, продолжительность менопаузы, индекс Кетле, ОТ/ОБ ассоциация сохранилась только между уровнем ЛПА и МПКТ ШБК.

Заключение. Тенденция к снижению МПКТ при повышенном уровне ХС ЛПВП не подтвердилась в многомерном регрессионном анализе. Это свидетельствует, что ассоциация уровня ХС ЛПВП с костной массой, по-видимому, опосредована другими факторами, прежде всего, возрастом, гормональным статусом в постменопаузе и массой тела.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, липидный состав крови, холестерин липопротеидов высокой плотности, постменопауза.

Aim. To study an association between blood lipid composition and bone mass in Russian postmenopausal women.

Subjects and methods. The cross-sectional study included 373 postmenopausal women aged 45—80 years who were examined to diagnose osteoporosis in outpatient settings. Height, body weight, and waist and hip circumferences (WC and HC) were measured before densitometry. Quetelet's index was calculated as a ratio of weight (kg) to height (m²). The concentration of lipids and apolipoproteins (apo) A1 and B were measured by enzyme immunoassay. Bone mineral density (BMD) in the spine and proximal femur (PF) was estimated by dual-energy X-ray absorptiometry.

Results. According to bone mass, the patients were divided into three groups: 1) osteoporosis (OP); 2) osteopenia; 3) normal BMD. The levels of total cholesterol and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were significantly higher in the postmenopausal women with OP than in those with normal bone mass. There was a negative correlation of cholesterol and HDL cholesterol levels with lumbar spine BMD and that of HDL levels with BMD in the femoral neck (FN) and entire PF. The level of lipoprotein (a) (LPA) was significantly lower in the group of patients with OP and positively correlated with BMD in FN and entire PF. After adjustment for age, the duration of menopause, Quetelet's index, and WC/HC association remained only between LPA and FN BMD.

Conclusion. Multivariate regression analysis failed to confirm a trend towards decreased BMD and increased HDL cholesterol. This suggests that the association of HDL cholesterol with bone mass is apparently mediated by other factors and, above all, with age, postmenopausal hormonal status and body weight.

Keywords: bone mineral density, blood lipid composition, high-density lipoprotein cholesterol, postmenopause.

апо — аполипопротеиды
АС — атеросклероз
ДИ — доверительный интервал
ИК — индекс Кетле
ИМТ — индекс массы тела
КА — коэффициент атерогенности
ЛП — липопротеиды
ЛПВП — ЛП высокой плотности
ЛПНП — ЛП низкой плотности
ЛПОНП — ЛП очень низкой плотности
ЛСК — липидный состав крови
МПКТ — минеральная плотность костной ткани

ОБ — окружность бедер
ОП — остеопороз
ОТ — окружность талии
ОХС — общий холестерин
ОШ — отношение шансов
ПОБК — проксимальный отдел бедренной кости
ССЗ-АС — сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные АС
ТГ — триглицериды
ФР — фактор риска
ХС — холестерин
ШБК — шейка бедренной кости

В настоящее время предпринимаются попытки найти общие звенья патогенеза между метаболическими проявлениями постменопаузы: сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (ССЗ-АС), и остеопорозом (ОП). Причиной этих поисков послужили эпидемиологические исследования, показавшие наличие ассоциации между низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и высоким риском смерти от ССЗ-АС [1]. У женщин с ОП в постменопаузе отмечено четырехкратное повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений независимо от других факторов риска (ФР) их развития [2]. В других исследованиях убедительно продемонстрировано увеличение риска перелома шейки бедренной кости (ШБК) у больных с ССЗ-АС [3, 4]. Причины развития атеросклероза (АС) и ОП до конца не изучены, однако известны такие общие ФР этих заболеваний, как курение, низкая физическая активность, употребление продуктов с повышенным содержанием жира, злоупотребление алкоголем. Дислипидемия и низкая МПКТ являются не единственными, но основными ФР развития ССЗ-АС и ОП, частота которых значительно возрастает после наступления менопаузы. Связь низкой МПКТ с нарушениями липидного состава крови (ЛСК) отмечена авторами еще в конце прошлого столетия, однако до сих пор окончательных выводов о взаимодействии липопротеидов (ЛП) и МПКТ не сделано, но исследователи полагают, что механизмы развития дислипидемии и снижения МПКТ являются общим звеном в патогенезе АС и ОП [5]. Гипотеза о связующей роли ЛП в развитии АС и ОП основана на результатах экспериментальных исследований, в которых показано прямое их влияние на остеокласты [6–8] и остеобласты [9]. В ряде оригинальных клинических исследований сообщается о связи между ЛСК и МПКТ, особенно с уровнем холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови. Результаты этих исследований суммированы в табл. 1.

Эти исследования невозможно сравнивать, так как они проведены на когортах, различающихся по этническому происхождению и расе, влиянию средовых факторов (пищевые привычки, уровни физической активности, интенсивность и длительность воздействия ультрафиолетовых лучей), а также генетическим факторам. Как МПКТ, так и ЛСК значительно различаются у разных этнических и расовых групп населения, на них влияют пол, возраст, продолжительность менопаузы у женщин. Поэтому ассоциация МПКТ с ЛСК тоже подвержена влиянию этих факторов и имеет свою специфику у населения разных стран.

Сведения об авторах:

Абирова Эсет Султановна — ст. н.с. отд. профилактики остеопороза

Алясова Полина Александровна — н.с. отд. профилактики остеопороза

Алиханова Нурвият Арсланалиевна — врач терапевтического отделения клинической больницы №1 Управления делами Президента
Выгодин Владимир Анатольевич — к.м.н., в.н.с. отд. биостатистики
Худяков Михаил Борисович — вед. инженер лаб. социально-экономического анализа риска хронических неинфекционных заболеваний отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний

В последнее время появились сведения о способности некоторых препаратов, таких как статины [32], бисфосфонаты [33] и женские половые гормоны [34], одновременно влиять на МПКТ и метаболизм ЛП. Эта информация вызывает интерес к изучению связи ХС и его фракций в сыворотке крови с костной массой в разных популяциях.

Целью нашего исследования явилось изучение связи ЛСК с костной массой у русских женщин в постменопаузе.

Материалы и методы

В одномоментное исследование включили 373 женщин в возрасте 45–80 лет, которые обратились в поликлинику ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России для диагностики ОП и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенток обследовали в рамках 3 протоколов, одобренных локальным этическим комитетом. Критерием включения считали наличие менопаузы ≥ 2 лет. Критерии исключения: все клинические проявления АС, эндокринные заболевания, сопровождающиеся избыточной массой тела, заболевания, вызывающие вторичный ОП, злокачественные заболевания, прием препаратов, влияющих на костный и жировой обмены и гипопитидемических средств, β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. У 11 женщин диагностирована ранняя менопауза. Всем женщинам проводили клинико-инструментальное и биохимическое исследования в амбулаторных условиях. Измеряли антропометрические данные (рост, масса тела, окружность талии — ОТ, окружность бедер — ОБ), соотношение ОТ/ОБ) и проводили регистрацию артериального давления. Индекс Кетле (ИК) рассчитывали как соотношение массы тела (кг)/рост (м²). За нормальную массу тела принимали ИК 18,5–24,9 кг/м², за избыточную массу тела 25–29,9 кг/м², за ожирение ≥ 30 кг/м².

МПКТ измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic («Delphi W») в поясничных позвонках (L₁–L₄) и ПОВК в переднезадней проекции. В соответствии с рекомендациями ВОЗ диагноз ОП устанавливали при T-критерии менее $-2,5 SD$, остеопению — при T-критерии от -1 до $-2,4 SD$ и норму — при T-критерии $> -1 SD$.

Исследование образцов крови проводили после 12-часового голодания. Однократное определение концентрации общего ХС (ОХС), ТГ, аполипопротеидов: apoA1 и apoB, ЛП(a) в сыворотке крови выполняли на биохимическом анализаторе Сапфир 400 (Япония) с использованием ферментных наборов фирмы «Diasys» (Германия). Концентрацию ХС ЛПВП определяли на том же анализаторе в супернатанте после осаждения из сыворотки содержащих apoB липопротеидов фосфовольфраматом Na в присутствии ионов Mg²⁺. Кровь из локтевой вены брали утром натощак не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Сыворотку получали центрифугированием в течение 10 мин при 3000 об/мин и температуре 4 °С. Содержание ХС в липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП) и в ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда (1972):

$$\text{ХС ЛПОНП (ммоль/л)} = \text{TГ (ммоль/л)} / 2,18,$$

$$\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}.$$

За нормальные уровни ХС принимали 5 ммоль/л и менее, ХС ЛПНП — 3 ммоль/л и менее, ХС ЛПВП — 1,2 ммоль/л и менее, ТГ — 1,7 ммоль/л и менее.

Коэффициент атерогенности (КА) Климова вычисляли по формуле:

$$\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}.$$

Обработку данных проводили с использованием программы SPSS версии 11.5, включающей стандартные алгоритмы вариационной статистики, различные параметрические и непараметри-

Контактная информация:

Скрипникова Ирина Анатольевна — д.м.н., рук. отд. профилактики остеопороза; 101990 Москва, Петроверигский пер., 10; e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Таблица 1. Ассоциации между МПКТ и ЛП

Исследуемая когорта	Связь между ЛП и МПКТ
731 мужчина, 4585 женщин из Китая в пре- и 2248 в постменопаузе	(0) между ХС ЛПВП и МПКТ «все тело» во всех группах [5]
1234 корейских женщины в пре- и 931 в постменопаузе	(+) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} в постменопаузе [10]
4613 корейских женщин в пре- и 2661 в постменопаузе	(+) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} в постменопаузе [11]
295 корейских мужчин и 166 женщин	(+) между ХС ЛПВП и МПКТ у мужчин [12]
399 корейских женщин в постменопаузе	(–) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} и ШБК [13]
289 испанских мужчин (64±9 лет) — представителей европеоидной расы, 50% с гиперхолестеринемией	(0) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} 4 и МПКТ ШБК [14]
620 мужчин и 635 датских женщин в постменопаузе	(–) между ХС ЛПВП и SOS и BUA (KVC) пяточной кости у мужчин и женщин [15]
107 турецких женщин в постменопаузе	(0) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} и МПКТ ШБК [16]
224 в пре- и 273 австралийских женщины в постменопаузе	(0) между ХС ЛПВП и МПКТ ПОБК, ШБК, «все тело» у женщин в пре- и постменопаузе, получающих ЗГТ [17]
101 с ОП и 72 итальянских женщины в постменопаузе	(–) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} и МПКТ ШБК [18]
465 английских мужчин и 448 женщин	(–) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} у женщин, ПОБК у мужчин и женщин, (+) между ТГ и МПКТ L ₁ –L _{IV} и ПОБК у женщин, (0) между ХС ЛПВП и МПКТ [19]
1176 датских женщин в постменопаузе	(0) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} и ПОБК [20]
375 корейских женщин в пре- и 355 в постменопаузе	(0) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} и ПОБК; (–) между ХС, ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} у женщин в пременопаузе и ПОБК в постменопаузе; (+) между ТГ и МПКТ ПОБК у женщин в постменопаузе и МПКТ L ₁ –L _{IV} в пременопаузе [21]
13 592 американских мужчин и женщин (NHANES)	(0) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} и ПОБК; (0) между ХС и МПКТ L ₁ –L _{IV} и ПОБК; (0) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} и ПОБК [22]
717 итальянских женщин и 265 мужчин	(–) между ХС ЛПВП и МПКТ «все тело» у женщин, (–) между ХС ЛПВП и МПКТ ПОБК у мужчин [23]
2830 тайваньских женщин и 2170 мужчин	(–) между ХС ЛПВП и МПКТ лучевой кости в общей когорте; (0) при разделении когорты на мужчин и женщин [24]
214 японских женщин в постменопаузе	(+) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} и лучевой кости; (–) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} и лучевой кости [25]
6886 шведских женщин	(–) между ХС ЛПВП и МПКТ лучевой кости независимо от гормонального статуса [26]
340 датских женщин в постменопаузе	(–) между ХС и МПКТ L ₁ –L _{IV} [27]
339 чешских женщин в постменопаузе	(–) между ХС и МПКТ L ₁ –L _{IV} и ПОБК [28]
1303 женщины в постменопаузе	(–) между ХС ЛПВП и МПКТ L ₁ –L _{IV} [29]
135 американских женщин в постменопаузе	(+) между ХС, ТГ и МПКТ «все тело» [30]
712 американских женщин в постменопаузе и 450 мужчин	(0) между ХС и МПКТ L ₁ –L _{IV} и ПОБК [31]

Примечание. (+) — положительная ассоциация; (–) — отрицательная ассоциация; (0) — отсутствие ассоциации; L₁–L_{IV} — сегмент поясничного отдела позвоночника, включающий позвонки с I по IV; ПОБК — проксимальный отдел бедренной кости; ЗГТ — заместительная гормональная терапия; ЛПВП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; SOS — скорость ультразвука; BUA — широкополосное ультразвуковое затухание; KVC — костная ультрасонометрия.

ческие критерии проверки гипотез. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят как $p < 0,05$. При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали критерий t Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Для анализа корреляции между показателями использовали коэффициенты линейной корреляции Пирсона, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки вероятности наличия признака в группе применяли метод отношения шансов (ОШ). Независимый вклад признаков в снижение МПКТ оценивали с помощью многомерного регрессионного анализа.

Результаты

Характеристика пациентов в целом по группе представлена в табл. 2. Средний возраст женщин составил $56 \pm 6,3$ года, средняя продолжительность постменопаузы

— $7,64 \pm 6,2$. Распределение женщин в зависимости от продолжительности постменопаузы следующее: <5 лет — 165 (44%), от 5 до 10 лет — 97 (26%), >10 лет — 111 (30%).

В зависимости от состояния костной массы пациенток разделили на 3 группы: 1-я группа — 87 (23%) пациенток с ОП; 2-я группа — 157 (42%) с остеопенией; 3-я группа — 129 (35%) с нормальной МПКТ.

У пациенток с ОП продолжительность менопаузы оказалась достоверно больше, чем у женщин с нормальной костной массой ($p < 0,000$), ОТ и ОБ, а также ИК — значительно меньше, чем у женщин с нормальной МПКТ ($p < 0,000$). Уровни ОХС ($p < 0,05$) и ХС ЛПВП ($p < 0,001$) были достоверно выше у пациенток с ОП, чем при нормальной костной массе, в то время как уровни ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП в группах существенно не раз-

Таблица 2. Клинико-инструментальная характеристика 373 обследованных пациенток

Параметр	Значение (среднее \pm о)
Возраст, годы	56 \pm 6,24
Масса тела, кг	73,8 \pm 13,1
Рост, м	161 \pm 6,3
ИК, кг/м ²	28,5 \pm 5,2
ОТ, см	86,5 \pm 11,2
ОБ, см	105,8 \pm 9,9
МПКТ, (в г/см ²) поясничного отдела позвоночника	0,925 \pm 0,15
ШБК	0,761 \pm 0,13
ПОБК	0,908 \pm 0,13
ОХС, ммоль/л	5,9 \pm 1,0
ЛПОНП, ммоль/л	0,6 \pm 0,31
ЛПНП, ммоль/л	4,0 \pm 0,9
ЛПВП, ммоль/л	1,36 \pm 0,31
ТГ, ммоль/л	1,32 \pm 0,68
ЛП(а), ммоль/л*	36,6 \pm 44,7
АроА1, ммоль/л*	184,5 \pm 27,4
АроВ, ммоль/л*	109,9 \pm 25,2
ИА	3,6 \pm 1,4
Постменопауза, годы	7,64 \pm 6,2

Примечание. * — измерено у 76 пациенток.

личались. Уровень ТГ у пациенток с ОП заметно выше, чем у лиц с нормальной МПКТ, но не достигал достоверности. Пациентки с ОП имели значимо более высокий уровень ЛП(а) (табл. 3).

Повышенный уровень ОХС ассоциировался со снижением МПКТ в позвоночнике (L_1-L_{IV}) (ОШ 1,71 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,979 до 3,05) и в ШБК (ОШ 1,74 при 95% ДИ от 1,08 до 2,80), низкий уровень ЛП(а) — с диагнозом ОП (ОШ 3,73 при 95% ДИ от 1,20 до 11,59), с низкой костной массой в позвоночнике (ОШ 5,44 при 95% ДИ от 1,60 до 18,507) и ШБК (ОШ 3,14 при 95% ДИ от 1,006 до 9,84). Шансы снижения костной массы при повышенном уровне ХС ЛПВП оказались не достоверными. Связи между уровнем ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ не выявлено.

Слабая, но достоверная отрицательная корреляция выявлена между уровнем ОХС и МПКТ ПОБК и между уровнем ХС ЛПВП и МПКТ позвоночника, ШБК и ПОБК. Отмечена также положительная корреляция связь между ЛП(а) и МПКТ ШБК. Высокий КА ассоциировался с нормальной или повышенной МПКТ позвоночника и ПОБК (табл. 4). Корреляция МПКТ с уровнем ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ отсутствовала.

В многомерном регрессионном анализе после поправки на такие факторы, как возраст, продолжительность менопаузы, индекс массы тела — ИМТ (ИК), ОТ/

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от состояния костной массы

Параметр	ОП (1-я)	Остеопения (2-я)	Норма (3-я)	Достоверность
Возраст, годы	57,78 \pm 5,49	56,65 \pm 6,04	54,09 \pm 6,49	p_{1-3} <0,000 p_{2-3} <0,001
Продолжительность менопаузы, годы	10,7 \pm 6,3	7,68 \pm 6,1	5,55 \pm 5,4	p_{1-3} <0,000 p_{2-3} <0,002
Масса тела, кг	67,36 \pm 11,39	73,96 \pm 12,33	78,04 \pm 13,48	p_{1-3} 0,000 p_{2-3} <0,008
Рост, м	159,97 \pm 5,3	161,08 \pm 6,26	163 \pm 4,42	p_{1-3} <0,01 p_{2-3} нд
ИК, кг/м ²	26,57 \pm 4,99	28,46 \pm 4,99	29,85 \pm 5,32	p_{1-3} <0,000 p_{2-3} 0,02
ОБ, см	101,79 \pm 9,15	106,16 \pm 9,475	108,17 \pm 10,11	p_{1-3} <0,000 p_{2-3} нд
ОТ, см	82,98 \pm 9,98	86,53 \pm 10,69	88,98 \pm 12,06	p_{1-3} <0,000 p_{2-3} нд
ОХС	6,20 \pm 1,09	5,98 \pm 1,05	5,86 \pm 1,00	p_{1-3} <0,05 p_{2-3} нд
ЛПОНП	0,63 \pm 0,35	0,62 \pm 0,33	0,57 \pm 0,27	p_{1-3} нд p_{2-3} нд
ЛПНП	4,17 \pm 1,05	3,98 \pm 0,99	3,96 \pm 0,95	p_{1-3} нд p_{2-3} нд
ЛПВП	1,39 \pm 0,31	1,37 \pm 0,31	1,23 \pm 0,30	p_{1-3} <0,05 p_{2-3} нд
ТГ	1,36 \pm 0,75	1,36 \pm 0,72	1,24 \pm 0,59	p_{1-3} нд p_{2-3} нд
ЛП(а)	30,13 \pm 53,30	34,88 \pm 52,65	39,22 \pm 34,39	p_{1-3} <0,05 p_{2-3} нд
АпоА1	185,64 \pm 31,07	185,59 \pm 25,60	183,20 \pm 27,88	p_{1-3} нд p_{2-3} нд
АпоВ	108,57 \pm 33,75	112,26 \pm 23,03	108,71 \pm 23,53	p_{1-3} нд p_{2-3} нд
КА	3,69 \pm 1,45	3,60 \pm 1,45	3,64 \pm 1,31	p_{1-3} нд p_{2-3} нд

Примечание. Здесь и в табл. 5: нд — недостоверно.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между МПКТ и показателями ЛСК

МПКТ, г/см ²	ОХС	ЛПНП	ЛПВП	ТГ	ЛП(а)	АpoA1	АpoB	КА
ПОБК	-0,11*	—	-0,15**	—	—	—	—	0,13**
ШБК	—	—	-0,14*	—	0,28*	—	—	—
Поясничного отдела позвоночника	—	—	-0,13*	—	0,30*	—	0,24*	0,11*

Примечание. ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,05$.

Таблица 5. Линейная регрессионная модель связи между МПКТ и показателями ЛСК, возрастом, продолжительностью менопаузы, ИМТ и ОТ/ОБ

Фактор	МПКТ					
	поясничный отдел позвоночника		ШБК		ПОБК	
	β	p	β	p	β	p
Константа α	1,4180	0,0001	0,7806	0,0001	1,0752	0,0001
Возраст	-0,0088	0,0001	-0,0062	0,0001	-0,0045	0,0020
Продолжительность менопаузы	—	нд	—	нд	—	нд
ИК	0,0166	0,0001	0,0112	0,0001	0,0194	0,0001
ОТ/ОБ	-0,4550	0,04	—	нд	-0,5418	0,01
ОХС	—	нд	—	нд	—	нд
ХС ЛПВП	—	нд	—	нд	—	нд
ЛП(а)	—	нд	0,0006	0,01	—	нд

ОБ, ассоциация между уровнем ХС ЛПВП и МПКТ позвоночника и ШБК не сохранилась, в то время как связь между ЛПА и МПКТ ШБК оставалась статистически значимой (табл. 5).

Обсуждение

В когорте русских женщин в постменопаузе уровни ОХС, ХС ЛПВП оказались статистически значимо выше при ОП и негативно коррелировали с МПКТ поясничного отдела позвоночника (для ОХС и ХС ЛПВП), ШБК и всего ПОБК (для ХС ЛПВП) по сравнению с таковыми у лиц с нормальной костной массой. Концентрация ЛПА была достоверно ниже в группе пациенток с ОП и позитивно коррелировала с МПКТ ШБК и всего ПОБК. После коррекции на возраст, продолжительность менопаузы, ИМТ (ИК), ОТ/ОБ ассоциация сохранилась только между ЛПА и МПКТ ШБК.

Проведено немало исследований, в которых изучалась связь ЛСК с костной массой и последствиями ОП — переломами, однако до сих пор нет четкого представления о корреляции уровня ЛП и МПКТ и вкладе разных факторов в эту связь. В ряде работ, выполненных на когортах женщин в постменопаузе, отмечена прямая связь между уровнем ТГ и МПКТ [19, 21, 30], обратная корреляция между уровнем ОХС, ХС ЛПНП и МПКТ [26—29], в других исследованиях не обнаружено связи либо она исчезала после поправки на различные факторы [24, 31]. В самом крупном эпидемиологическом исследовании, охватившем более 13 500 американских женщин и мужчин (NHANES), выявлены прямые корреляции между уровнем ОХС, ХС ЛПНП и МПКТ и обратные между уровнем ХС ЛПВП и МПКТ, которые после поправки на ИМТ оказались статистически незначимыми [22]. Данные нашей работы согласуются с результатами исследования

NHANES. Противоречивые данные о концентрации ЛП в крови и МПКТ отчасти могут быть объяснены различиями обследуемых контингентов, разными методическими подходами исследователей к измерению как МПКТ, так и ЛП, генетическими факторами, изменениями в соотношениях отдельных фракций ЛП и концентрацией эстрогенов в крови в зависимости от возраста и длительности менопаузы.

Тем не менее в большинстве одномоментных эпидемиологических и клинических исследований продемонстрирована корреляция между уровнем ХС ЛПВП и МПКТ у женщин в постменопаузе, однако полученные связи нельзя назвать однонаправленными. Чаще выявлялась отрицательная связь между уровнем ХС ЛПВП и МПКТ [13, 18, 19, 23, 24, 35, 36] и P. D'Amelio и соавт. [37] предложили использовать оценку ЛСК в качестве скринингового теста на ОП.

ЛПВП выполняют много функций, обуславливающих антиатерогенный эффект этого класса ЛП: осуществляют обратный транспорт ХС из периферических тканей в печень, обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [38]. В некоторых исследованиях показано, что остеобласты могут селективно захватывать эфиры ХС из ХС ЛПВП, но какими рецепторами опосредован этот процесс, пока непонятно. В свою очередь ЛПВП ингибируют окисление ЛПНП, а окисленные ЛПНП индуцируют апоптоз остеобластов. Транспорт ХС из остеокластов с помощью ЛПВП способствует гибели клетки, в то время как поступление ХС в клетку через ЛПНП повышает выживаемость остеокластов [39]. Однако описанные механизмы скорее подтверждают прямую связь МПКТ с ХС ЛПВП, а не обратную, которая получилась в нашем исследовании и еще у ряда авторов. Были попытки найти объяснение этому феномену на генетическом уровне. Отсутствие у женщин в постменопаузе аллели

ля ApoE4 обуславливает определенный фенотип ЛПВП и высокую скорость снижения костной массы и деминерализацию кости у женщин в первые годы менопаузы [40, 41]. Структура ЛП(а) имеет много общего с ЛПНП и, конкурируя с плазминогеном, снижает фибринолитическую активность [42]. Механизм взаимосвязи МПКТ и ЛП(а) остается непонятным.

Заключение

В нашем исследовании, хотя и отмечена отчетливая тенденция к снижению МПКТ при повышенном уровне

ХС ЛПВП, она не подтвердилась при использовании регрессионного анализа. Это свидетельствует, что ассоциация ХС ЛПВП с костной массой, по-видимому, опосредована другими факторами и прежде всего возрастом, гормональным статусом в постменопаузе и массой тела. Несмотря на то что на данном этапе пока не удастся прийти к общему мнению о существовании взаимосвязи МПКТ и уровнем ЛП и о ее характере, все исследователи не считают эту ситуацию тупиковой и призывают продолжать исследования.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Von der Recke P, Hansen M, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med.* 1999;106(3):273-278.
doi:10.1016/s0002-9343(99)00028-5.
- Tanko L, Christiansen C, Cox D, Geiger M, McNabb M, Cummings S. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1912-1920.
doi:10.1359/JBMR.050711.
- Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1355-1362.
doi:10.1007/s00198-007-0386-0.
- Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, Pedersen N, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA.* 2009;302:1666-1673.
doi:10.1001/jama.2009.1463.
- Hsu Y, Venners S, Terwedow H, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain J, Cumming S. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:146-154.
- Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer L. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res.* 2002;91(7):570-576.
doi:10.1161/01.res.0000036607.05037.
- Parhami F, Garfinkel A, Demer L. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(11):2346-2348.
doi:10.1016/s0952-3278(03)00060-7.
- Parhami F, Morrow A, Balucan J, Leitinger N, Watson A, Tintut Y, Berliner J, Demer L. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(4):680-687.
doi:10.1161/01.atv.17.4.680.
- Tintut Y, Morony S, Demer L. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):6-10.
doi:10.1161/01.atv.0000112023.62695.7f.
- Jeon Y, Lee J, Kim SS, Kim B, Kim SJ, Kim YK, Kim IJ. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocr J.* 2011;58:87-93.
doi:10.1507/endocrj.k10e-297.
- Jeong I, Cho S, Kim S, Choi H, Park K, Kim S, Lee H, Cho S, Oh B, Shin C. Lipid profiles and bone mineral density in pre- and postmenopausal women in Korea. *Calcif Tissue Int.* 2010;87:507-512.
doi:10.1007/s00223-010-9427-3.
- Choi H, Kim K, Kim K, Hur N, Rhee Y, Han D. Relationship between visceral adiposity and bone mineral density in Korean adults. *Calcif Tissue Int.* 2010;87:218-225.
doi:10.1007/s00223-010-9398-4.
- Park K, Kim S, Moon E. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in postmenopausal Korean women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69:145-152.
doi:10.1507/endocrj.k09e-228.
- Hernandez J, Olmos J, Ramos C, Martinez J, de Juan J, Valero C, Nan D, Gonzalez-Maclas J. Serum lipids and bone metabolism in Spanish men: the Camargo cohort study. *Endocr J.* 2010;57:51-60.
doi:10.1507/endocrj.k09e-228.
- Buizert P, van Schoor N, Lips P, Deeg D, Eekhoff E. Lipid levels: a link between cardiovascular disease and osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 2009;24:1103-1109.
doi:10.1359/jbmr.081262.
- Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, Kulug T, Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol Int.* 2008;29:885-890.
doi:10.1007/s00296-008-0784-4.
- Makovey J, Chen J, Hayward C, Williams F, Sambrook P. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone.* 2009;44:2080213.
doi:10.1016/j.bone.2008.09.020.
- D'Amelio P, Di Bella S, Tamone C, Ravazzoli M, Cristofaro M, Di Stefano M, Isaia G. HDL cholesterol and bone mineral density in normal-weight postmenopausal women: is there any possible association? *Panminerva Med.* 2008;50:89-96.
- Dennison E, Syddall H, Aihie Sayer A, Martin H, Cooper C. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. *QJM.* 2007;100:297-303.
doi:10.1093/qjmed/hcm023.
- Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, Werge T, Christiansen C, Tanko LB. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int.* 2007;18:505-512.
- Cui L, Shin M, Chung E, Lee Y, Kweon S, Park K, Choi J. Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporos Int.* 2005;16:1975-1981.

- doi:10.1007/s00198-005-1977-2.
22. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med.* 2005;118:1414.
doi:10.1016/j.amjmed.2005.07.03.
 23. Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int.* 004;74:136-142.
doi:10.1007/s00223-003-0050-4.
 24. Wu L, Yang T, Kuo S, Hsiao C, Hung Y, Hsieh C, Tseng H, Hsieh A, Chen T, Chang J, Pei D. Correlation between bone mineral density and plasma lipids in Taiwan. *Endocr Res.* 2003;29(3):317-325.
doi:10.1081/erc-120025039.
 25. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J.* 2002;49:211-217.
doi:10.1081/erc-120025039.
 26. Lidfeldt J, Holmdahl L, Samsioe G, Nerbrand C, Nyberg P, Schersten B, Agardh C. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: a population-based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women's health in the Lund area study. *Metabolism.* 2002;51:267-270.
doi:10.1053/meta.2002.300001.
 27. Tanko L, Bagger Y, Nielsen S, Christiansen C. Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women? *Bone.* 2003;32(1):8-14.
doi:10.1016/s8756-3282(02)00918-3.
 28. Broulik P, Kapitola J. Interrelations between body weight, cigarette smoking and spine mineral density in osteoporotic Czech women. *Endocr Regul.* 1993;27(2):57-60.
 29. Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani P. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2003;102(5 Pt 1):922-926.
doi:10.1016/j.obstetgynecol.2003.07.004.
 30. Brownbill R, Ilich J. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Women's Health (Larchmt).* 2006;15(3):261-270.
doi:10.1089/jwh.2006.15.261.
 31. Samelson E, Cupples L, Hannan M et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone.* 2004;34(3):557-561.
doi:10.1016/j.bone.2003.11.024.
 32. Wang P, Solomon D, Mogun H et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA.* 2000;283(24):3211.
doi:10.1001/jama.283.24.3211.
 33. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res.* 2000;15(3):599-604.
doi:10.1359/jbmr.2000.15.3.599.
 34. Rossouw J. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:429-434.
doi:10.1097/00041433-199910000-00007.
 35. Zabaglia S, Pedro O, Pinto Neto A, Guarisi T, Paiva L, Lane E. An exploratory study of the association between lipid profile and bone mineral density in menopausal women in a Campinas reference hospital. *Cad Saude Publica.* 1998;14:779-786.
 36. Птичкина П.А., Скрипникова И.А., Абилова Э.С., Косматова О.В., Мурашко Л.М., Выгодин В.А., Жезлова А.В. Липидный профиль и состав тела у женщин в постменопаузе. *Профилактическая медицина.* 2012;15(6):65-68.
 37. D'Amelio P, Pescarmona G, Gariboldi A, Isaia G. High density lipoproteins (HDL) in women with postmenopausal osteoporosis: a preliminary study. *Menopause.* 2001;8(6):429-432.
doi:10.1097/00042192-200111000-00008.
 38. Ackert-Bicknell C. HDL cholesterol and bone mineral density: Is there a genetic link? *Bone.* 2012;50:525-533.
doi:10.1016/j.bone.2011.07.002.
 39. Brodeur R, Brissette L, Falstra L, Moreau R. HDL3 reduces the association and modulates the metabolism of oxidized LDL by osteoblastic cells: a protection against cell death. *J Cell Biochem.* 2008;105(6):1374-1385.
doi:10.1002/jcb.21938.
 40. Cauley JA, Zmuda JM, Yaffe K, Kuller LH, Ferrell RE, Wisniewski SR, Cummings SR. Apolipoprotein E polymorphism: a new genetic marker of hip fracture risk. The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1175-1181.
doi:10.1359/jbmr.1999.14.7.1175.
 41. Stevenson J, Crook D, Godsland I. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis.* 1993;98:83-90.
doi:10.1016/0021-9150(93)90225-j.
 42. Перова Н.В., Метельская В.А. *Метаболические нарушения в патогенезе атеросклероза и методы их коррекции.* М.; 2008.

Поступила 27.07.2015