

VILNIAUS UNIVERSITETAS

VALSTYBINIS MOKSLINIŲ TYRIMŲ INSTITUTAS INOVATYVIOS MEDICINOS  
CENTRAS

Rima Piličiauskienė

**KAULINIO AUDINIO APYKAITOS IR STRUKTŪROS RODIKLIŲ SĄSAJOS SU  
KRAUJO LIPIDAIS BEI METABOLINIO SINDROMO KOMPONENTĖMIS**

Daktaro disertacija  
Biomedicinos mokslai, medicina (06 B),  
gerontologija (B 670)

Vilnius, 2012

Disertacija rengta 2008–2011 metais Valstybiniame mokslinių tyrimų institute Inovatyvios medicinos centre.

Biomedicininio tyrimo vieta: viešoji įstaiga Nacionalinis osteoporozės centras.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Vidmantas Alekna (Vilniaus universitetas, Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Inovatyvios medicinos centras, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B, gerontologija – B 670).

Konsultantė:

doc. dr. Marija Tamulaitienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B, gerontologija – B 670).

## PADEKA

Doktorantė dėkoja moksliniam vadovui prof. dr. Vidmantui Aleknai – už perteiktas žinias ir patirtį, nuoširdumą, palaikymą, profesionalią pagalbą darbo metu, nuolatinį skatinimą tobulėti.

Doc. dr. Marijai Tamulaitienei – už vertingus patarimus, jautrumą, padrąsinimą ir visapusišką paramą bei skirtą laiką.

Dr. Jurgitai Urbonienei – už naudingus patarimus, pagalbą sprendžiant klausimus susijusius su tyrimų duomenų statistine analize bei skirtą laiką ir Gražinai Binkauskienei už kvalifikuotą pagalbą sudarant tiriamųjų apklausos anketą bei atliekant tyrimų rezultatų matematinis skaičiavimus.

Dr. Elvyrai Stapčinskienei, Editai Merkeliūnienei, Audronei Misiūnaitei, Astai Mastavičiūtei, Vaidilei Strazdienei – už pagalbą renkant mokslinio tyrimo duomenis, atliekant laboratorinius tyrimus.

Ingai Šadreikienei – už vertingus patarimus ir profesionalią pagalbą redaguojant lietuvišką mokslinį tekstą.

Sutuoktiniui Ričardui, vaikams, mamai ir draugams – už kantrybę, rūpestį ir palaikymą.

## TURINYS

SUTRUMPINIMAI .....	5
1. ĮVADAS .....	6
2. LITERATŪROS APŽVALGA .....	9
2.1. Kaulinio audinio apykaitos biocheminiai žymenys .....	9
2.2. Amžiniai kaulinio audinio struktūros ir apykaitos rodiklių pokyčiai .....	17
2.3. Kaulinio audinio struktūros ir metabolinių rodiklių ryšys su kraujo lipidais .....	18
2.4. Kaulinio audinio struktūros ir apykaitos rodikliai bei metabolinis sindromas .....	21
3. TIRTI ASMENYS IR TYRIMO METODAI .....	32
3.1. Tiriamųjų kontingentas .....	32
3.2. Tyrimo metodai .....	32
3.3. Statistinė duomenų analizė .....	36
4. TYRIMO REZULTATAI .....	37
4.1. Tirtų asmenų charakteristika .....	37
4.2. Atskirų amžiaus grupių kaulinio audinio apykaitos, struktūros rodikliai bei kraujo lipidų koncentracija ir šių rodiklių sąsajos .....	38
4.3. Kaulinio audinio apykaitą ir struktūrą atspindinčių parametų ryšys su metaboliniu sindromu bei jo komponentėmis .....	48
4.4. Prognostinė kraujo lipidų ir metabolinio sindromo komponentių vertė numatant kaulų mineralų tankį .....	55
5. REZULTATŲ APTARIMAS .....	61
6. IŠVADOS .....	74
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS .....	75
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	76
9. PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI .....	91
PRIEDAI .....	93

## SUTRUMPINIMAI

- AKS – arterinis kraujo spaudimas
- BCh – bendrasis cholesterolis
- DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
- DXA – dvisrautė radioabsorbcimetrija (angl. *dual-energy x-ray absorptiometry*)
- FŽ – kaulinio audinio apykaitos biocheminiai formacijos žymenys
- IOF – Tarptautinis osteoporozės fondas (angl. *International Osteoporosis Foundation*)
- KMI – kūno masės indeksas
- KMT – kaulų mineralų tankis
- KŽ – kaulinio audinio apykaitos biocheminiai žymenys
- MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
- PINP – I tipo prokolageno N propeptidas (angl. *procollagen type I N propeptide*)
- PSO – Pasaulio sveikatos organizacija
- PTH – parathormonas
- RŽ – kaulinio audinio apykaitos biocheminiai rezorbcijos žymenys
- s-CTX-I – I tipo kolageno C telopeptidas (angl. *C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen*)
- TG – trigliceridai

## 1. ĮVADAS

Kaulinio audinio apykaitos biocheminiai žymenys yra osteoblastų ir osteoklastų veiklos produktai: fermentai, organizmo matrikso baltymai ir kitos medžiagos, kurių galima rasti organizmo kraujyje arba šlapime [1]. Šiuo metu manoma, kad kaulinio audinio kokybė gali būti vertinama nustačius kaulinio audinio metabolizmą atspindinčius biocheminius kaulinio audinio apykaitos žymenis [2]. Tikimasi, kad biocheminių žymenų tyrimas, naudojamas kaip papildoma informacija, gali parodyti kaulinio audinio apykaitos aktyvumą [3]. Tačiau kaulinio audinio apykaitos greitis, kurį rodo biocheminiai žymenys, skirtingų amžiaus grupių labai varijuoja. Įrodyta, kad visiškai sveikų 30–39 metų moterų tų pačių kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų normos mažesnės, palyginti su vyresnių nei 40 metų moterų [4–6]. Moterų kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų ir amžiaus sąsajų tyrimų skelbiami rezultatai yra prieštaringi: vienų tyrimų duomenys tokios priklausomybės buvimą patvirtina, o kitų – ne [7–10].

Daugiau nei 20 metų ieškoma kaulinio audinio biocheminių žymenų ir kaulų mineralų tankio ryšių, tačiau tyrimais nustatyta nevienoda koreliacija arba šių kaulinio audinio remodeliacijos rodiklių ryšio nerandama [5, 7, 11, 12].

Kaulinio audinio apykaitos mechanizme dalyvauja tie patys imunologiniai ir uždegimo patofiziologiniai veiksniai, kaip ir aterogenezės procese [13, 14], kuri glaudžiai susijusi su pakitusia medžiagų (gliukozės, cholesterolio) apykaita, nutukimu ir arterinio kraujo spaudimo sutrikimais. Šių pokyčių klinikinių simptomų kompleksas vadinamas „metaboliniu sindromu“ [15]. Vidutiniškai 11–30 proc. vyresnių nei 20 metų asmenų nustatomi simptomai, atitinkantys metabolinio sindromo kriterijus [16, 17], ir beveik dvigubai dažniau metabolinis sindromas nustatomas sulaukusiems 40 metų bei vyresniems žmonėms [18]. Esant šiam sindromui, nutukimas sukelia lėtinio uždegimo procesą, kuris yra atsparumo insulinui bei paties metabolinio sindromo pagrindinis komponentas. Manoma, kad nutukimo sukkelto uždegimo metu išskiriami citokinai aktyvina kaulinio audinio rezorbciją ir taip sutrikdo šio audinio apykaitą [19]. Hiperglikemija, išsivysčiusi dėl atsparumo insulinui, gali sukelti kaulinio audinio žymenų pokyčius [20, 21], o hiperlipidemija skatina osteoklastų veiklą, kaip matyti iš *in vitro* atliktų tyrimų rezultatų [22]. Visa tai leidžia manyti, kad kaulinio audinio apykaitos biocheminiai žymenys gali būti susiję su medžiagų apykaitos sutrikimo rodikliais, kurių kompleksas įvardijamas kaip „metabolinis sindromas“. Tačiau įvairius biocheminių kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodiklių ryšius su hiperglikemija, dislipidemija, hipertenzija ir nutukimu analizuojančių tyrimų duomenys yra nevienareikšmiai, dažnai tirtos tik moteriškosios lyties asmenų grupės.

### **1.1. Darbo tikslas**

Ištirti ir įvertinti kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodiklių, kraujo lipidų ir metabolinio sindromo komponentių tarpusavio sąsajas.

### **1.2. Darbo uždaviniai**

1. Nustatyti vyrų ir moterų kaulinio audinio apykaitos (I tipo kolageno C telopeptido ir I tipo prokolageno N propeptido) ir struktūros (kaulų mineralų tankio) rodiklių bei kraujo lipidų (bendrojo cholesterolio, didelio ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir trigliceridų) koncentracijos amžinius ypatumus.
2. Įvertinti I tipo kolageno C telopeptido, I tipo prokolageno N propeptido ir kaulų mineralų tankio sąsajas su bendrojo cholesterolio, didelio ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio bei trigliceridų koncentracija kraujyje.
3. Įvertinti kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodiklių sąsajas su metabolinio sindromo komponentėmis.
4. Nustatyti prognostinę kraujo lipidų ir metabolinio sindromo komponentių vertę numatant kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodmenis.

### **1.3. Ginamieji teiginiai**

1. Kaulinio audinio apykaitą ir struktūrą atspindintys rodikliai yra susiję su kraujo lipidais.
2. Metabolinio sindromo komponentių skaičius susijęs su kaulinio audinio apykaitos biocheminiais žymenimis.
3. Kraujo lipidai ir metabolinio sindromo komponentės tinka numatant kaulų mineralų tankio ir kaulinio audinio biocheminių žymenų rodmenis.

### **1.4. Darbo mokslinis naujumas**

Šiame moksliniame darbe pateikiami kaulinio audinio apykaitos ir struktūros ryšiai su kraujo lipidų koncentracija vyresnio amžiaus asmenims. Pirmą kartą buvo ištirti 80 metų ir vyresni vyrai bei moterys.

Mažai mokslinių darbų nagrinėja vyrų kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų sąsajas su kraujo lipidais. Mūsų atliktas mokslinis darbas yra originalus tuo, kad skirtingo kaulų mineralų tankio T-lygmens vyrų grupėse nustatytos kaulų mineralų tankio sąsajos su kraujo lipidų koncentracija.

Mokslinėje literatūroje yra pavienės publikacijos apie metabolinį sindromą ir kaulinio audinio apykaitą. Šiame tyrime įvertinti vyrų ir moterų kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodiklių ryšiai su metabolinio sindromo komponentių skaičiumi.

Pirmą kartą nustatyta kraujo lipidų ir metabolinio sindromo komponentių prognostinė vertė numatant kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodmenis.

### **1.5. Darbo praktinė reikšmė**

Vertinant kaulinio audinio apykaitą vis dažniau naudojami biocheminiai žymenys, todėl jie įgauna ne tik mokslinę, bet ir svarbią klinikinę reikšmę, tokią kaip šiandien turi kraujo gliukozės, lipidų ar kitų metabolinio sindromo komponentų tyrimas.

Kadangi kraujo lipidų nuokrypiai gali būti daugelio ligų rodikliai, jų koncentracijos nustatymas gali būti taikomas kaip minimaliai invazinis pagalbinis kaulinio audinio apykaitos vertinimo metodas. Nustačius biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų ryšį su kraujo lipidų koncentracija, metabolinio sindromo komponentėmis ir jų skaičiumi įvairiose amžiaus grupėse, bus galima tiksliau identifikuoti asmenis, kuriems tikslinga iširti biocheminius kaulinio audinio apykaitos žymenis ir kaulų mineralų tankį. Tai sudarytų prielaidą analizuoti bendrus rizikos veiksnius ir taikyti profilaktikos priemones, kurios veiktų kartu širdies kraujagyslių ir kaulinio audinio apykaitos ligas.



## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1. Kaulinio audinio apykaitos biocheminiai žymenys

Kaulas yra dinamiškas audinys, kuriame, vykstant atsinaujinimui, vadinamam „remodeliacija“, senas kaulinis audinys pakeičiamas nauju. Remodeliacijos procesas, lemiantis kaulų tvirtumą, vyksta dėl osteoklastų vykdomos rezorbcijos ir osteoblastų – formacijos. Biocheminiai kaulinio audinio apykaitos žymenys (KŽ) – tai kraujyje ir šlapime randami osteoblastų ir osteoklastų veiklos produktai: fermentai, organinio matrikso baltymai ir kiti osteoklastų sukulto kaulinio audinio irimo produktai [1].

Biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų atradimas pirmiausia leido geriau suprasti osteoporozės patogenezę. Siekiant nustatyti, kaip šie žymenys gali būti naudojami vertinant kaulų lūžių riziką ir kaip atspindi kaulinio audinio apykaitos pokyčius sergant osteoporoze, jie tyrinėjami jau beveik 20 metų [23].

Vadovaujantis mokslinių ir klinikinių tyrimų rezultatais, kaulinio audinio biocheminiai žymenys naudojami klinikinėje diagnostikoje bei įvertinant gydymo veiksmingumą [24]. Biocheminių žymenų tyrimas naudojamas kaip papildoma informacija, padedanti įvertinti kaulinio audinio apykaitos greitį. Jų klinikinė vertė dar nėra pakankamai aiški, nes nėra moksliskai pagrįstų kaulų remodeliacijos vertinimo kriterijų.

Kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų yra daug, kaip ir jų tyrimo metodikų. Žymenys skirstomi į dvi grupes – formacijos ir rezorbcijos, tačiau kai kurie iš jų gali rodyti tiek rezorbcijos, tiek formacijos procesų aktyvumą [23]. Mokslinėje spaudoje vartojami žymenų pavadinimai ir jų sutrumpinimai ne visada vienodi, todėl siekiama terminus standartizuoti [25]. Pagal mokslines publikacijas [23–26] parengtoje 1 lentelėje pateikiami kaulinio audinio biocheminių žymenų pavadinimai ir jų sutrumpinimai.

Biocheminiai žymenys, atspindintys kaulinio audinio formavimąsi ir vadinami „osteoblastų aktyvumo žymenimis“, rodo osteoblastų veiklą. Šių žymenų koncentracija arba aktyvumas kraujyje nustatomas radioimuniniu arba imunofermentiniu metodu.

Šarminė fosfatazė (angl. *alkaline phosphatase*, ALP) – tai vienas formacijos žymenų, ląstelių paviršiuje esantis fermentas. Apie pusę sveikų asmenų šarminės fosfatazės išskiria kaulinis audinys, todėl ji gali būti naudojama kaip kaulo formacijos rodiklis.

Kaulų šarminė fosfatazė gaminama osteoblastų ir nustatoma kraujo serume. Kaulų šarminė fosfatazė dalyvauja osteoideo mineralizacijos procesuose. Jos sintezė sustiprėja pagreitėjus kaulinio audinio formavimuisi. Kaulams specifinės šarminės fosfatazės tyrimas vis rečiau naudojamas. Kadangi šarminės fosfatazės aktyvumas taip pat priklauso nuo lyties ir amžiaus, jį vertinti yra sudėtinga. Dėl 15–20 proc. kryžminių reakcijų su kepenų izofermentais, dėl mažo specifiškumo ir jautrumo šis žymuo retai naudojamas kaulinio audinio apykaitai vertinti [27].

**1 lentelė.** Kaulinio audinio apykaitos biocheminiai žymenys

Žymenų pavadinimai	Audiniai, kuriuose randami žymenys	Tiriami mėginiai	Sutrumpinimai (anglų kalba)*
<b>Formacijos žymenys</b>			
Šarminė fosfatazė	Kepenys, kaulai, placenta, žarnos, gemalo ląstelės	Serumas	Total ALP
Kaulams specifinė šarminė fosfatazė	Kaulai (osteoblastai), trombocitai	Serumas	Bone ALP
Osteokalcinas (bendrasis, karboksilintas)	Kaulai (osteoblastai, osteocitai)	Serumas	OC
I tipo prokolageno C propeptidas	Kaulai, minkštieji audiniai, oda	Serumas	PICP
I tipo prokolageno N propeptidas	Kaulai, minkštieji audiniai, oda	Serumas	PINP
<b>Rezorbcijos žymenys</b>			
Tartratui atspari rūgštinė fosfatazė	Kaulai (osteoklastai)	Serumas	TRACP
I tipo kolageno karboksitelopeptidas	Kaulai, minkštieji audiniai, oda	Serumas, šlapimas	CTX-I
I tipo kolageno aminotelopeptidas	Kaulai, minkštieji audiniai, oda	Serumas	NTX-I
I tipo kolageno karboksitelopeptidas su metaloproteinaze	Kaulai, oda	Šlapimas	CTX-MMP**
Deokspiridinolinas	Kaulai, dantinas	Šlapimas	DPD
Piridinolinas	Kaulai, kremzlės, sausgyslės, kraujagyslės	Šlapimas	PYD
Osteokalcinas	Kaulai	Šlapimas	OC

\* Prieš sutrumpinimą rekomenduojama rašyti priešdėlius: „s“ (serumo), „u“ (šlapimo), „i“ (imunoreaktyvus), „pb“ (junginys su peptidu), „α“ (neizomerizuota α asparto rūgštis), „β“ (izomerizuota β asparto rūgštis).

\*\* MMP – kaulinio audinio matricos metaloproteinazė.

Osteokalcinas (angl. *osteocalcin*, OC) yra nekolageninis kalcį surišantis baltymas, sudarytas iš 49 aminorūgščių [28]. Jį sintetina osteoblastai ir odontoblastai. Tai yra dažnai naudojamas specifinis osteoblastų aktyvumo žymuo. Osteokalcino gali išsiskirti taip pat ir vykstant kaulinio audinio rezorbcijai [29]. Apie 70 proc. pasigaminusio osteokalcino yra sudėtinė senyvų žmonių kaulinio audinio organinio matriksio dalis. Likusi dalis patenka į kraują, osteokalcinas lėtai suskaldomas ir išsiskiria per kepenis bei inkstus, todėl šį žymenį galima aptikti ne tik kraujyje, bet ir šlapime [30]. Tiksliai nustatyti, kokia dalis patenka į kraują, sunku, nes tai priklauso nuo metabolinių procesų, vykstančių kauluose. Osteokalcino koncentracijai kraujyje būdingi paros svyravimai [31]. Kadangi osteokalcinas išskiriamas per inkstus,

jo koncentracija kraujyje gali būti padidėjusi esant inkstų funkcijos nepakankamumui. Tai apsinkina osteokalcino nustatymo klinikinę vertę. Šlapime aptinkamas osteokalcinas labiau susijęs su kaulinio audinio rezorbcija nei su formacija.

I tipo prokolageno N propeptidas (angl. *procollagen type I N propeptide*, PINP) ir C terminalinis propeptidas (angl. *procollagen type I C propeptide*, PICP) priskiriami kaulinio audinio formacijos žymenų grupei. I tipo kolagenas sudaro 90 proc. organinio kaulo matricos. Osteoblastai sintetina ir išskiria kolageno pirmtaką – I tipo prokolageną, nuo kurio karboksi- (C) ir amino- (N) galų veikiant specifinėms peptidazėms atskiriami peptidai. Po tokios hidrolizės kolageno molekulė įsijungia į kaulinio audinio organinio matricos fibrilių sudėtį, o C ir N propeptidai patenka į kraują. Kadangi prokolageno N ir C propeptidų rodmuo gerokai greičiau reaguoja į kaulų, o ne į kitų audinių apykaitos pokyčius, manoma, kad jie atspindi kaulų kolageno sintezę [32]. Organinio matricos gamyboje dalyvaujančio kolageno ir C ar N propeptidų santykis teoriškai yra lygus vienetui, todėl nustatius kurio nors vieno iš propeptidų koncentraciją kraujyje galima spręsti apie osteoblastų pajėgumą sintetinant I tipo kolageną. Svarbu ir tai, kad inkstai nefiltruoja C propeptido, todėl jo koncentracija kraujyje nepriklauso nuo inkstų funkcijos pokyčių. PICP ir PINP yra vertingi kiekybiniai naujai susiformavusio I tipo kolageno rodikliai [32].

Tartratui atspari rūgšti fosfatazė (angl. *tartrate-resistant acid phosphatase*, TRACP) – tai vienas iš septynių rūgščios fosfatazės izofermentų, priklausantis kaulinio audinio rezorbcijos žymenų grupei. Yra žinoma, kad penkto tipo atsparias tartratui rūgštines fosfatazes išskiria osteoklastai, monocitai ir alveolių ląstelės, tačiau vieną iš dviejų jo izoformų (5 b) produkuoja tik osteoklastai. Šio rūgščios fosfatazės izofermento aktyvumas kraujo serume padidėja, pagreitėjus kaulinio audinio rezorbcijai. Tartratui atsparios rūgščios fosfatazės aktyvumas kraujyje nustatomas imunofermentiniu metodu, panaudojant specifinius antikūnus. Šis žymuo vertinamas kaip rezorbcijos žymuo, nors jis labiau rodo osteoklastų skaičių nei aktyvumą [33].

Piridinolinas ir deoksipiridinolinas susidaro kaulinio audinio kolageno molekulėms jungiantis skersiniais ryšiais. Jie patenka į kraują tik vykstant kaulinio audinio rezorbcijai, yrant kolagenui. Kadangi jie nėra metabolizuojami organizme, o išskiriami su šlapimu, vertinami kaip informatyvūs kaulų rezorbcijos žymenys. Piridinolinas (angl. *pyridinoline*, PYD) yra I tipo kolageno, esančio kaule, kremzlėse, sausgyslėse ir kraujagyslėse, degradacijos produktas. Jo trumpesnė grandinė – deoksipiridinolinas (angl. *deoxypyridinoline*, DPD) – vyrauja kauliniame ir dentino audiniuose, todėl yra specifiškesnė kaulams ir dažniau naudojama rezorbcijai vertinti [34]. Piridinolino ir deoksipiridinolino koncentracija šlapime nustatoma skysčių chromatografijos-fluorimetrijos arba imunofermentiniu metodu, panaudojant monokloninius antikūnus.

Vienas iš daugelio žmogaus terpėse nustatomų kolageno irimo produktų yra I tipo

kolageno aminotelo-peptidas (angl. *N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen*, NTX-I). Šis kartu su I tipo kolageno karboksitelo-peptidu (angl. *C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen*, CTX-I) yra dažnai naudojami moksliniuose tyrimuose ir klinikinėje praktikoje kaulinio audinio apykaitos žymenys. I tipo kolageno C ir N telopeptidai į kraują patenka tik vykstant kaulų rezorbcijai. Kraujo serume ir šlapime jų koncentracija nustatoma radioimuniniais ir imunofermentiniais metodais, naudojant monokloninius antikūnus.

Yrant kauliniam audiniui ir mažėjant kaulo tvirtumui didėja osteoporozės rizika ir tikimybė patirti kaulų lūžius, sukeliančius neįgalumą. Kaulinio audinio būklei įvertinti matuojamas kaulų mineralų tankis, o kaulinio audinio apykaitos aktyvumą rodo biocheminių žymenų koncentracija. Tyrimų duomenimis, greitas kaulinio audinio netekimas yra lūžių rizikos veiksnys, nepriklausomas nuo kaulų mineralų tankio (KMT) [36]. Be to, lūžių riziką rodo ir kaulinio audinio apykaitos biocheminiai žymenys.

M. Iki ir bendraautoriai nustatė (JPOS tyrimo duomenys), kad, esant padidėjusiai rezorbcijos žymenų koncentracijai, stuburo osteoporozės rizika per trejus metus gali padidėti daugiau nei 6 kartus [37]. Penkerius metus trukęs moterų tyrimas parodė, kad esant didelei rezorbcijos žymenų koncentracijai kaulinio audinio netekimo greitis buvo didesnis, negu esant vidutinei rezorbcijos žymenų koncentracijai [38]. Taip pat įrodyta, kad KMT atvirkščiai susijęs su kaulinio audinio biocheminių rezorbcijos žymenų koncentracija, ypač senyvo amžiaus asmenų [39, 40]. 2007 m. J. Leonora su bendraautoriais [41] paskelbė penkerius metus trukusio tyrimo duomenis, kur didesnė rezorbcijos žymenų koncentracija koreliavo su stuburo srities KMT mažėjimu. Skirtingus tyrimų rezultatus gali lemti nevienoda žymenų tyrimo metodika bei jų koncentracijos biologiniai svyravimai. Taip pat pažymėtina, kad dažniau randamos rezorbcijos nei formacijos žymenų pokyčių sąsajos su osteoporoze. Nors ir esama įrodymų, kad biocheminiai žymenys susiję su kaulinio audinio netekimu, jų koncentracijos kraujyje pokyčiai vis dar nėra osteoporozės diagnostinis kriterijus.

Biocheminių kaulinio audinio žymenų ir lūžių rizikos perspektyviųjų tyrimų rezultatai taip pat nevienareikšmiai [42]. Malmo OPRA studijoje P. Gerdhem su bendraautoriais ištyrė 1 040 moterų 10 kaulinio audinio biocheminių žymenų ir nustatė, kad žymenų koncentracijos pokyčiai koreliavo su stuburo slankstelių lūžiais, tačiau tokio ryšio nebuvo su šlaunikaulio lūžiais [43]. E. Sornay-Rendu ir bendraautoriai 2005 m. paskelbė perspektyviojo OFELY tyrimo rezultatus, kurie parodė, kad kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracija, nepriklausomai nuo KMT, yra susijusi su lūžių rizika [44]. P. Szulc ir bendraautorių atlikto perspektyviojo vyrų tyrimo duomenimis, rezorbcijos žymenų koncentracija susijusi su viso kūno, dilbio kaulų ir šlaunikaulio kaulų mineralų masės netekimu, tačiau šiame septynerius su puse metų trukusiame biocheminių žymenų koncentracijos pokyčių tyrime ryšys su lūžių rizika nebuvo nustatytas [45]. Skirtingus minėtų mokslinių tyrimų duomenis gali lemti nevienoda jų trukmė, skirtingas tirtų populiacijų amžius bei veiksniai, sukiantys biocheminių

žymenų koncentracijų svyravimus. Apibendrinus daugelio tyrimų išvadas, tampa akivaizdu, kad lūžių prognozavimo pagal biocheminių žymenų koncentraciją kriterijai dar nepakankamai pagrįsti įrodymais, todėl pirmenybė teikiama KMT tyrimui [46].

Neseniai kai kurių šalių klinikinėje praktikoje biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų tyrimas pradėtas naudoti osteoporozės gydymo veiksmingumui įvertinti. Iki šiol osteoporozės gydymas skiriamas atsižvelgiant į KMT tyrimo rezultatus ir daugelyje šalių pagal juos vertinamas gydymo veiksmingumas. Tačiau pirmieji KMT pokyčiai matomi ne anksčiau kaip po 1–2 metų, o KŽ koncentracijos pokyčiai leidžia įsitikinti gydymo tinkamumu ir veiksmingumu gerokai anksčiau. Pradėjus skirti kaulinio audinio apykaitą veikiančius vaistus, KŽ koncentracija pradeda kisti jau po 4–12 savaičių, priklausomai nuo skiriamo vaisto ir tiriamų žymenų [47–50]. S. W. Kim su bendraautoriais, tyrę antirezorbcinio gydymo efektyvumą, nustatė, kad šlapimo NTX (biocheminio rezorbcijos žymens) ir serumo OC (biocheminio formacijos žymens) koncentracijos pokyčių atsirado po trijų ir šešių mėnesių nuo gydymo pradžios bei buvo statistiškai reikšmingai susiję su KMT pokyčiais, nustatytais po 12 gydymo mėnesių [47]. C. J. Rosen su bendraautoriais nustatė, kad, vartojant tiek alendronatą, tiek risedronatą, jau po trijų gydymo mėnesių atsiranda statistiškai reikšmingų biocheminių rezorbcijos u-NTX, s-CTX-I, s-BALP ir formacijos PINP žymenų koncentracijos pokyčių ir KŽ koncentracija kinta iki 6–12 gydymo mėnesio [48]. D. C. Bauerio ir bendraautorių atlikto parathormono preparatų ir alendronato tyrimo, trukusio 12 mėnesių, metu formacijos žymens (serumo PINP) koncentracijos padidėjimas 80 proc. buvo nustatytas jau po pirmojo gydymo mėnesio ir jo koncentracijos kitimas gydant išliko vienus metus. Taip pat po mėnesio nedaug pakito rezorbcijos žymens s-CTX-I koncentracija, o pokytis išliko visą tyrimo laikotarpį [49]. 2010 m. paskelbti 12 mėnesių trukusio tarptautinio, multicentrinio, randomizuoto, dvigubai aklo moterų po menopauzės tyrimo, kuriame įvertinti žymenų koncentracijos skirtumai gydant alendronatu ir denosumabu, rezultatai. Nustatyta, kad vartojant alendronatą s-CTX-I koncentracija sumažėjo jau po pirmojo mėnesio ir intensyvus mažėjimas išliko iki 3 mėn. Biocheminio žymens koncentracija nustojo kisti po 6 mėnesių. Tačiau alendronatą vartojusių moterų biocheminio formacijos žymens koncentracija palengva pradėjo mažėti po 3–9 mėnesių ir jo rodmenys stabilizavosi po vieno metų. Denosumabo grupėje PINP koncentracija sumažėjo maždaug trečiąjį gydymo mėnesį ir kito 6 mėnesių laikotarpiu. Be to, KŽ koncentracijos pokyčiai buvo ryškesni negu KMT pokyčiai [50]. Kelios antirezorbcinio gydymo *post hoc* tyrimų analizės parodė, kad ankstyvas kaulinio audinio rezorbcijos žymenų koncentracijos sumažėjimas mažina vėlyvų osteoporozės lūžių riziką [51–53].

Gydymo efektyvumo vertinimas – kol kas vienintelė šiuo metu klinikinėje praktikoje pripažinta biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų taikymo sritis. Tačiau vis dar siekiama standartizuoti KŽ tyrimo metodikas ir nustatyti tokias žymenų vertes, kurioms esant osteoporozę reikėtų pradėti gydyti.

Kadangi nėra vienos bendros biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų tyrimo metodikos, skirtingose laboratorijose nustatomos skirtingos tų pačių žymenų vertės ir jos svyruoja nuo 6,9 iki 48 proc., priklausomai nuo tirto biocheminio kaulinio audinio apykaitos žymens [54]. Todėl yra sunku nustatyti, kokios galėtų būti biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų ar jų pokyčių ribinės vertės, kurias nustatčius reikėtų pradėti gydyti.

Įrodyta, kad kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų tyrimo rezultatų skirtumus iš dalies gali lemti neišvengiamas biologinis svyravimas. Atsižvelgiant į kaulinio audinio biocheminių žymenų tyrimo proceso etapą, šis svyravimas gali būti skirstomas į preanalizinį, analizinį, postanalizinį. Klinikinė biocheminių žymenų koncentracijos interpretacija daug patikimesnė, jei biologinis svyravimas yra sumažinamas [55].

Preanalizinį svyravimą lemia kontroliuojami ir nekontroliuojami veiksniai. Kontroliuojami veiksniai – tai sezoniniai, cirkadiniai, nuo menstruacinio ciklo fazės priklausantys svyravimai. Taip pat KŽ tyrimų rodmenis veikia maistas, ypač kuriame gausu kolageno (pvz., želatina), ir fizinis aktyvumas. Dėl kintančių metų laikų biocheminių žymenų koncentracijos svyravimas gali siekti 5–25 proc.: didesnė KŽ koncentracija nustatoma žiemą, o mažesnė – vasarą. Kai kurie tyrėjai šiuos svyravimus sieja su vitamino D kiekio sezoniniais svyravimais [56–58]. L. Alvarez ir kt. nustatė, kad moterų s-OC, BALP, PYD, DPD koncentracija statistiškai reikšmingai padidėja žiemą, o vitamino D kiekis vasarą. Vyrų vitamino D kiekis kito nereikšmingai, o KŽ koncentracijos sezoninis pokytis buvo statistiškai reikšmingas, kaip ir moterų, išskyrus formacijos žymens PICP koncentraciją. Taigi tyrėjai nustatė tik silpną koreliaciją tarp vitamino D kiekio ir biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų koncentracijos [55]. H. W. Woitge ir kt. nustatė, kad formacijos žymens s-OC koncentracija mažesnė rudenį nei pavasarį, šarminės fosfatazės koncentracija didesnė rudenį ir šie svyravimai yra susiję su vitamino D pokyčiais [56]. A. S. Douglas ir kt. taip pat biocheminių kaulinio audinio žymenų koncentracijos sezoninius svyravimus siejo su vitamino D kiekiu kraujyje [57].

Cirkadinis ritmas turi didelę įtaką kai kuriems kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracijos pokyčiams. Didžiausia rezorbcijos biocheminių žymenų koncentracija nustatoma 3–7 valandą ryto, o mažiausia – popiečio valandomis [59, 60]. Cirkadinio ritmo nulemti žymenų koncentracijos svyravimai būna didesni tiriant šlapimo mėginius, mažesni – serumo KŽ koncentraciją [55]. Šių svyravimų dydis taip pat priklauso nuo tiriamo biocheminio žymens, mitybos, fizinio aktyvumo.

Dėl menstruacinio ciklo, kaip vieno iš kontroliuojamų veiksnių, biocheminių žymenų koncentracijos svyravimas gali siekti 10–20 proc. [67, 68]. Tyrimai parodė, kad biocheminių formacijos žymenų koncentracija didėja liuteininėje fazėje, o rezorbcijos žymenų koncentracija didėja vidurio ar vėlyvojoje folikulinėje fazėje [68, 69]. Todėl tiriant moterų iki menopauzės biocheminius kaulinio audinio žymenis labai svarbu atkreipti dėmesį į menstruacijų ciklo poveikį, todėl kraujo mėginius žymenims tirti rekomenduojama imti 3–7 ciklo dieną [70].

Atliekant nevalgusių pacientų biocheminių kaulinio audinio žymenų tyrimus galima sumažinti kontroliuojamo veiksnio įtaką nuo 19,6 iki 34 proc. Ypač jautrus maisto poveikiui yra I tipo kolageno karboksitelo-peptidas [71, 105]. Belgijos kaulų klubo gairės nurodo, kad serumas turi būti imamas nevalgius ir visuomet tuo pačiu laiku [106]. 2000 m. Amerikos kaulų ir mineralų tyrimų draugija rekomendavo imti nevalgusių asmenų kraujo mėginių ryte iki 9 val. ir tirti nevalgusių asmenų antro rytinio šlapinimosi (praėjus 2 valandoms po pirmojo pasišlapinimo) paimtą šlapimo mėginį [107]. Tyrimų mėginius surinkti ryte iki 9 val. rekomenduoja ir D. Bernardi su kolegomis [72]. J. Leonora ir kt. 2010 m. taip pat nurodė, kad serumo turėtų būti imama tiriamajam nevalgius [46]. P. Szulc ir P. Delmas 2008 m. rekomendavo imti serumą tiriamajam nevalgius, ryte, vienodomis aplinkybėmis (toje pačioje menstruacijų ciklo fazėje, tą pačią valandą), o šlapimą rinkti 24 val. arba tirti antrąjį rytinį šlapimą [75]. D. J. Leeming 2006 m. rekomendavo kraujo ir šlapimo mėginius imti ryte nuo 8 iki 10 val. [24]. A. C. Looker su bendraautorais nurodė, kad svarbu imti tuo pačiu laiku, tuo pačiu sezonu ir esant tai pačiai menstruacijų fazei [26]. Taigi daugelis mokslininkų KŽ mėginius rekomenduoja imti nuo 7 iki 11 val.

Vidutinis fizinis aktyvumas didina kaulinio audinio biocheminių formacijos ir mažina rezorbcijos žymenų koncentraciją. Intensyvus fizinis krūvis gali padidinti kolageno formacijos ir degradacijos žymenų koncentraciją 15–40 proc. ir tokie pokyčiai gali išlikti 24–72 valandas. K. M. Karlsson su bendraautorais, palyginę sportuojančių ir nesportuojančių moterų KŽ koncentraciją, nustatė, kad KŽ pokyčiai, atsiradę, praėjus 10 dienų po didelio fizinio krūvio, gali išlikti iki dviejų savaičių [61]. Lovos režimas po 24 valandų padidina kaulinio audinio biocheminių rezorbcijos žymenų koncentraciją, bet nekeičia biocheminių formacijos žymenų koncentracijos [62, 63]. Esant ilgesniam lovos režimui biocheminių rezorbcijos ir formacijos žymenų koncentracijos pokytį nustatė H. Kim su bendraautorais [64].

Nekontroliuojami veiksniai yra amžius, lytis, nėštumas, menopauzė, etninė grupė, patirti kaulų lūžiai, imobilizacija, ligos, vaistai. Kai kurių biocheminių žymenų tyrimų duomenis gali iškreipti inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimai [73–75].

Vieno iš nekontroliuojamų veiksnių – sutrikusio mobilumo dėl stuburo slankstelių lūžių – įtaką kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų koncentracijai įrodė H. Hashidate su bendraautorais 2011 m. [65]. Atliekant šį tyrimą nustatyta, kad esant lūžiui ir sumažėjus fiziniam aktyvumui didėja biocheminių rezorbcijos (u-NTX-I, s-NTX-I, u-CTX-I, DPD) ir formacijos (*bone* ALP) žymenų koncentracija. Taip pat buvo nustatyta, kad net jei po lūžio taikomas chirurginis gydymas ir mobilumas sumažėja minimaliai, vis tiek lūžio gijimo periodu galimi kaulinio audinio apykaitos žymenų koncentracijos pokyčiai [66].

Kad nėštumas gali turėti įtakos KŽ koncentracijai, parodė H. Styczynska ir bendraautorų tyrimas. Jo metu buvo nustatyta, kad nėščiųjų kaulinio audinio biocheminių žymenų (osteoprotegerino, s-CTX-I) koncentracija didėjo bei kito viso nėštumo metu, o žindant



kūdikį moterų biocheminių žymenų koncentracijos svyravimas ir toliau išliko [81].

Tyrimais nustatyta, kad skirtingose populiacijose tų pačių biocheminių žymenų koncentracija skiriasi. 2008 m. paskelbto perspektyviojo, randomizuoto, dvigubai aklo tyrimo metu išanalizavus 11 Azijos šalių / teritorijų 1 028 moterų po menopauzės kaulinio audinio apykaitos biocheminių rezorbcijos (s-CTX-I) ir formacijos (s-OC) žymenų koncentracijos skirtumus, nustatytas biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų koncentracijos skirtumas tarp etninių grupių [84]. Statistiškai patikimas kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų (s-OC, s-CTX-I) koncentracijos skirtumas rastas tarp skirtingų rasių Bostone atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 1 029 30–79 metų vyrai [85]. Skerspjūvio populiaciniame randomizuotame tyrime, kuriame dalyvavo 132 Pakistano ir 580 Norvegijos gyventojų, nustatytas reikšmingas kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų (rezorbcijos – s-TRACP ir formacijos – s-OC, s-*bone* ALP) koncentracijos skirtumas tarp populiacijų [86]. Reikšmingi dviejų kaulinio audinio apykaitos žymenų (s-OC, u-NTX) skirtumai tarp afroamerikiečių, kaukazičių, kinų ir japonių nustatyti ištyrus 2 313 iki menopauzės ir ankstyvos menopauzės moteris. Tame pačiame tyrime buvo analizuota skirtingų populiacijų kaukazičių biocheminių žymenų koncentracija ir nustatytas statistiškai patikimas skirtumas [87]. Todėl prieš naudojant kaulinio audinio apykaitos biocheminius žymenis klinikoje rekomenduojama sudaryti duomenų bazę, kuri taip pat suteiktų galimybę juos palyginti tarptautiniu ar tarprasinu mastu [6].

Tiriant kaulinio audinio biocheminius žymenis moksliniais tikslais ir ypač KŽ naudojant klinikinėje praktikoje reikėtų nepamiršti, kad dėl bet kokios lokalizacijos kaulų lūžio gali padidėti tiriamų biocheminių žymenų koncentracija ir šis nuokrypis išlieka ilgiau nei vienus metus po lūžio [95]. B. M. Ingle su bendraautoriais nustatė, kad kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracija padidėja per 3 dienas po kulkšnies bei dilbio kaulų lūžio, pasiekia piką po 4–6 savaičių ir toks pokytis išlieka iki vienu metų po lūžio [92, 93]. S. W. Veitch 2006 m. analizavo kaulų rezorbcijos ir formacijos biocheminių žymenų koncentracijos pokyčius per 24 savaites po kaulų lūžio ir nustatė, kad biocheminio rezorbcijos žymens (s-CTX-I) koncentracija po lūžio kinta anksčiau (per dvi savaites padidėjo iki 33 proc.) negu biocheminio formacijos žymens (PINP, *bone* ALP, s-OC) koncentracija. Šio tyrimo metu statistiškai reikšmingai didžiausia PINP koncentracija buvo nustatyta 8 savaitę po lūžio [94]. K. Akesson su bendraautoriais didžiausią biocheminių formacijos žymenų (s-OC, *bone* ALP, PINP) koncentraciją nustatė praėjus 4–7 mėnesiams, biocheminių formacijos žymenų (u-OC, PYD) – 6–9 savaitėms po lūžio. Per tyrimą biocheminio formacijos žymens (s-OC) koncentracija pradinį lygį pasiekė po lūžio praėjus 9–13 mėn. Taip pat pastebėta, kad po lūžio procentinis biocheminių rezorbcijos žymenų koncentracijos didėjimas buvo didesnis nei biocheminių formacijos žymenų [95]. Malmo OPRA kohortos retrospektyviojo tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau nei 1 000 moterų, rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad vertinant kaulinio audinio biocheminių žymenų (formacijos biocheminių žymenų – *bone* ALP, s-OC ir rezorbcijos – s-CTX-I,



TRACP, DPD, u-OC) tyrimo rodmenis reikėtų būti atsargiems, jei tiriamieji asmenys patyrė lūžių per pastaruosius dvejus metus [96]. Biocheminių žymenų koncentraciją gali pakeisti ne tik lūžiai, bet ir kitos ligos, tokios kaip artritas ar kai kurios vėžinės ligos [97–101]. Aštuonių kaulinio audinio biocheminių žymenų tyrimas parodė tiek rezorbcijos, tiek formacijos biocheminių žymenų koncentracijos stiprų linijinį ryšį su krūties, prostatos ar plaučių vėžio išplitimu [76].

Analizinius svyravimus galima sumažinti kuo tiksliau laikantis tyrimo atlikimo metodologijos ir tai yra pagrindinis laboratorijų tikslas. Kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracijos svyravimas gali būti dėl skirtingų žymenų tyrimo metodų, skirtingų tirti paimtų organizmo terpių [54], dėl atskirų laboratorijų skirtingos tyrimo metodologijos ir dėl nepakankamo tyrimo atlikimo preciziškumo. Todėl vis dar nėra galimybės lyginti skirtingose įstaigose atliktų tyrimų verčių tarpusavyje, nebent jei ėminiai paimti tomis pačiomis sąlygomis ir tirti tuo pačiu metodu.

Postanalizinis svyravimas siejamas su tyrimų rezultatų interpretavimu. Norint išvengti jau atlikto tyrimo rezultato vertinimo klaidos, ypač vertinant gydymo veiksmingumą, rekomenduojama taikyti mažiausio reikšmingo pokyčio (angl. *least significant change*, LSC) parametą [91]. Taigi, yra daug veiksnių, turinčių reikšmingos įtakos kaulinio audinio apykaitai ir kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų koncentracijai. Vertinant KŽ tyrimo rezultatus, turėtų būti atsižvelgiama į tokius veiksnius kaip mėginio paėmimo laikas ir laikymas iki tyrimo, menstruacijų ciklo fazė, fizinis krūvis ir mityba.

## **2.2. Amžiniai kaulinio audinio struktūros ir apykaitos rodiklių pokyčiai**

Kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracija keičiasi su amžiumi. Ypač ryškūs pokyčiai nustatomi jauniems žmonėms ir jie išlieka, kol auga kaulai, t. y. iki 25 metų. Vėliau KŽ koncentracija stabilizuojasi ir vėl pradeda didėti apie 39–40 metus. Moterų biocheminių žymenų koncentracijos svyravimai išryškėja po menopauzės [5, 6, 10, 77, 78]. S. Adami su bendraautoriais tyrė 20–50 metų moteris ir nustatė, kad 46–50 metų moterų biocheminių žymenų koncentracija yra 1,2–1,9 standartinio nuokrypio mažesnė nei jaunesnių moterų [79]. Kinijos 20–80 metų moterų tyrime mažiausia biocheminių žymenų ALP, CTX-I koncentracija buvo 30–39 metų moterų ir ji statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo 50–59 metų moterų [5]. M. Iki su bendraautoriais, atlikę 3 250 moterų, kurių amžius buvo 15–79 metai, KŽ koncentracijos tyrimą, nustatė, kad, suskirsčius tirtas moteris į amžiaus grupes kas 5 metus, kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje iki 40 metų tiek rezorbcijos, tiek formacijos biocheminių žymenų koncentracija mažesnė, tačiau kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje – didesnė. Šiame tyrime, skirtingai nei anksčiau paminėtuose tyrimuose, nuo amžiaus priklausomiems KŽ skirtumams įvertinti buvo pasirinkta palyginamoji grupė, t. y. moteris iki menopauzės, kurių stuburo ir šlaunikaulio KMT T-lygmuo normalus (vadovaujantis PSO rekomendacijo-

mis), o skirtumai amžiaus grupėse buvo nustatyti lyginant likusių grupių KŽ koncentraciją su palyginamosios grupės KŽ koncentracija [6]. 2007 m. paskelbto 20–70 metų Indijos moterų tyrimo rezultatai parodė, kad nuo 40 metų statistiškai reikšmingai didėja kaulinio audinio biocheminių rezorbcijos žymenų koncentracija [4]. STRAMBO 1 149 vyrų perspektyviuoju tyrimu nustatyta, kad formacijos ir rezorbcijos KŽ koncentracija kraujyje mažėja iki 50 metų, iki 70 metų reikšmingai nekinta, o vėliau – didėja. Tame pačiame tyrime analizuotas vyrų šlaunikaulio ir stipinkaulio KMT, išmatuotas kompiuterine tomografija. Abiejų sričių KMT rodiklių koreliacijos su kaulinio audinio biocheminiais žymenimis nebuvo, bet, įvertinus parametrus atskirose vyrų amžiaus grupėse, nustatytas vyrų iki 50 metų reikšmingai neigiamas kaulinio audinio biocheminių žymenų ryšys su šlaunikaulio ir stipinkaulio kaulų KMT. Vyresnių nei 50 metų tiriamųjų KMT neigiama koreliacija su biocheminių žymenų koncentracija buvo tik atsižvelgus į amžių, ūgį ir svorį [80]. B. Z. Leder su bendraautorais išanalizavo 1 029 vyrų, kurių amžius buvo 30–79 metai, KŽ koncentracijos skirtumus, priklausomai nuo amžiaus. Tyrėjai vyrus suskirstė į amžiaus grupes kas 10 metų, analizuodami skirtumus amžiaus grupėse, matavimo vienetu pasirinko „procentus per metus“ ir nustatė, kad s-OC (biocheminio formacijos žymens) koncentracija buvo mažesnė kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje iki 65 metų, kiekvienoje vyresnio nei 65 metų amžiaus grupėje rado didesnę s-OC koncentraciją. s-CTX-I (biocheminio rezorbcijos žymens) koncentracija kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje buvo mažesnė iki 60 metų ir kiekvienoje vyresnio nei 60 metų amžiaus grupėje buvo didesnė s-CTX-I koncentracija [85]. Visuose minėtuose tyrimuose buvo nustatyta, kad kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodikliai keičiasi priklausomai nuo tirtų asmenų amžiaus, bet, skirtingų tyrimų duomenimis, šie skirtumai nevienodi tiek lyginant vyrų ir moterų grupes, tiek lyginant tos pačios lyties amžiaus grupes.

### **2.3. Kaulinio audinio struktūros ir metabolinių rodiklių ryšys su kraujo lipidais**

Viena naujesnių biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų tyrimų sričių yra jų koncentracijos ir kraujo lipidų ryšio paieškos. Kadangi cholesterolio koncentracijos mažinimas sustiprina *in vitro* naujo kaulo formavimąsi [110], mažo tankio lipoproteinų biologiškai aktyvus komponentas mažina kaulinio audinio apykaitos biocheminių formacijos žymenų koncentraciją [111], o, eksperimentinių tyrimų su pelėmis duomenimis, dislipidemijos grupės KMT reikšmingai mažesnis, palyginti su „sveikos“ grupės KMT [112, 113], manoma, kad kraujo lipidų ir kaulinio audinio apykaitos rodiklių ryšys yra.

Su amžiumi tiek moterų, tiek vyrų kaulų mineralų tankis (KMT) mažėja [114]. Kraujo bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL) ir trigliceridų koncentracijos svyravimai taip pat susiję su amžiumi [115, 116]. Mokslinėje literatūroje yra duomenų, patvirtinančių, kad kaulinio audinio apykaitos ir kraujo lipidų koncentracijos reguliacijos mechanizmas yra bendras. Teigiama,

kad osteoblastai ir adipocitai kilo iš tos pačios kaulų čiulpų stromos ląstelės – protėvio, o kaulų mineralų tankio mažėjimas yra susijęs su riebalinio audinio ekspansija į kaulų čiulpus. Žinoma, kad lipoproteinų oksidacijos produktai slopina preosteoblastų diferenciaciją, dėl to sumažėja kaulo mineralizacija. Dislipidemijai gydyti skiriami statinai stimuliuoja kaulinio audinio formavimąsi, o pakaitinė hormonų terapija turi didelį poveikį tiek kauliniam audiniui, tiek lipidų apykaitai. Visi šie radiniai sudarė prielaidas ieškoti ryšių tarp KMT ir kraujo lipidų [112, 117, 118].

Įvairiose populiacijose dislipidemija nustatoma 29–76 proc. asmenų [104, 109], todėl atlikta nemažai tyrimų, kuriuose ieškota žmogaus serumo lipidų ir kaulų mineralų tankio arba kaulų mineralų kiekio, kuriais gali būti įvertinta kaulinio audinio būklė, ryšių. Atliekant tyrimus nustatyta, kad kraujo lipidų koncentracija statistiškai reikšmingai susijusi su stuburo ir šlaunikaulio kaulų mineralų tankiu [122–124]. 2010 m. paskelbtame Korėjos moterų po menopauzės tyrime serumo trigliceridų koncentracijos ryšio su šlaunikaulio, stuburo ir šlaunikaulio gumburo KMT nebuvo, bet nustatyta, kad DTL koncentracija reikšmingai teigiamai susijusi su šlaunikaulio gumburo KMT [147]. Anksčiau atliktame 448 moterų ir 465 vyrų tyrime, kurių amžius buvo 60–75 metų, šlaunikaulio bei stuburo juosmeninės dalies KMT, reikšmingas teigiamas ryšys su serumo trigliceridų koncentracija nustatytas daugiaveiksnės linijinės regresijos metodu. Tame pačiame tyrime rastas reikšmingas neigiamas DTL koncentracijos ryšys su moterų stuburo juosmeninės dalies KMT ir abiejų lyčių šlaunikaulio KMT [132]. J. L. Hernandez ir bendraautorių atliktame tyrime 145 hipercholesterolemiją turinčių 50–92 metų vyrų šlaunikaulio ir šlaunikaulio kaklo KMT T ir Z-lygmenys buvo reikšmingai mažesni, palyginti su 144 hipercholesterolemijos neturinčių vyrų. Tirtos vyrų imties stuburo L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių, šlaunikaulio ir šlaunikaulio kaklo KMT dalinės koreliacijos statistinis metodas parodė reikšmingą teigiamą stuburo ir šlaunikaulio KMT ryšį su bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje, bet su šlaunikaulio kaklo KMT tokio ryšio nebuvo. Visų trijų sričių KMT nebuvo susijęs su kraujo DTL ir trigliceridų koncentracija kraujyje [151]. J. R. Shaffer ir bendraautoriai nustatė 535 moterų mažo tankio lipoproteinų ir trigliceridų koncentracijos neigiamą ryšį su dilbio kaulų KMT. Šiame tyrime tirtų 335 vyrų stuburo L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių KMT buvo didesnis tų asmenų, kurių MTL koncentracija kraujyje buvo didesnė. Tiek moterų, tiek vyrų šlaunikaulio srities KMT nebuvo susijęs su kraujo lipidų koncentracija [149]. Vėliau atliktame 136 moterų po menopauzės skerspjūvio tyrime daugiaveiksnės regresijos statistiniu metodu nustatytas serumo trigliceridų koncentracijos teigiamas ryšys su šlaunikaulio ir šlaunikaulio kaklo KMT. Serumo trigliceridų koncentraciją suskirstę į dvi grupes (iki ir virš medianos), tyrėjai rado didesnio stuburo L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių KMT ryšį su serumo trigliceridų koncentracija grupėje „virš medianos“ [130].

Tačiau kaulų mineralų tankio tyrimas suteikia informaciją apie mineralų kiekį kauliniame audinyje ir kaulų trapumą, bet neparodo, ar yra sutrikęs formacijos ar rezorbcijos pro-

cesas. Vyraujančių kaulinio audinio apykaitos sutrikimą gali padėti įvertinti kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų tyrimas. Kaulinio audinio biocheminiai žymenys – tai biocheminė medžiaga, gaminama arba išskiriama kaulinio audinio apykaitos metu [125]. Tyrimų, kuriuose būtų įvertintas kaulinio audinio biocheminių žymenų ir cholesterolio frakcijų ryšys, yra nedaug. Be to, pateikti tyrimų rezultatai nevienodi. S. W. Song su bendraautorais, ištyrė 133 moterų šlapime esančius du rezorbcijos (PYD, u-OC) ir vienos formacijos (*total ALP*) biocheminius žymenis, nustatė reikšmingą teigiamą vieno rezorbcijos ir formacijos žymenų koncentracijos ryšį su didelio tankio lipoproteinų koncentracija kraujyje, kito tirtos rezorbcijos biocheminio žymens koncentracija nebuvo susijusi nei su vienos iš tirtų cholesterolio frakcijų koncentracija. Taip pat biocheminio rezorbcijos žymens koncentracijos koreliacija su kraujo lipidų koncentracija nerasta ir pritaikius daugiaveiksnes regresijos metodus, bet, atsižvelgus į amžių, KMI, fizinę krūvį, nustatytas kito rezorbcijos biocheminio žymens koncentracijos teigiamas ryšys su kraujo trigliceridų, DTL ir bendrojo cholesterolio koncentracija bei nustatyta formacijos biocheminio žymens koncentracijos koreliacija su kraujo trigliceridų ir MTL kiekiu [148]. 2010 m. A. D. Wood atliktame tyrime buvo nustatyta statistiškai reikšminga moterų kaulinio audinio formacijos ir rezorbcijos biocheminių žymenų koncentracijos teigiama koreliacija su didelio tankio lipoproteinų cholesteroliu, nors tų pačių biocheminių žymenų ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio bei trigliceridų (TG) koncentracijos statistiškai reikšmingas ryšys nerastas. Šiame tyrime taip pat nustatyta stuburo ir šlaunikaulio KMT neigiama koreliacija su mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir bendrojo cholesterolio koncentracija, bet tokio ryšio nebuvo su trigliceridų koncentracija, su didelio tankio lipoproteinų koncentracija reikšmingai neigiamai buvo susijęs tik šlaunikaulio KMT [129]. R. A. Brownbill paskelbto moterų po menopauzės tyrimo metu nenustatytas serumo lipidų koncentracijos ir kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracijos ryšys [130]. Taip pat kraujo cholesterolio frakcijų koreliacija su dviejų tirtų kaulinio audinio formacijos ir vieno rezorbcijos žymens koncentracija nerasta, ištyrus 50 II tipo cukriniu diabetu sergančių moterų [131]. H. Saghafi ir bendraautorai nerado 279 moterų serumo trigliceridų, didelio tankio ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos statistiškai reikšmingo ryšio su vienu iš dviejų, ELISA metodu tirtų, biocheminių kaulinio audinio rezorbcijos žymenų koncentracija. Tačiau reikšmingai neigiamai mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir bendrojo cholesterolio koncentracija buvo susijusi su stuburo L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> KMT, matuotu DXA metodu, ir T-lygmeniu. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos neigiamas ryšys taip pat buvo su stuburo Z-lygmeniu. Trigliceridų ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija nebuvo susijusi tiek su stuburo, tiek su šlaunikaulio KMT [13]. *Camargo* tyrime, taikant daugiaveiksnes linijines regresijas, nenustatytas moterų stuburo L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>, šlaunikaulio karko ir šlaunikaulio KMT ryšys su didelio tankio lipoproteinų cholesterolio ir trigliceridų koncentracija, bet nustatytas kaulinio audinio biocheminių formacijos (PINP) ir rezorbcijos

žymenų koncentracijos neigiamas ryšys su kraujo trigliceridų koncentracija. Biocheminio formacijos žymens koncentracija taip pat buvo susijusi su didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija [166].

Taigi, pastaraisiais metais atliktų tyrimų rezultatai parodė KMT ir kraujo lipidų rodiklių koreliaciją, bet gauti rezultatai buvo prieštaringi – kraujo lipidų koncentracija buvo nevienodai susijusi su skirtingų skeleto sričių KMT ir skirtingų KŽ koncentracija [119, 120], o, kitų tyrimų duomenimis, tokių ryšių nebuvo [121, 132]. Lieka neaišku, kurie KŽ ar kurios skeleto srities KMT yra susijęs su kraujo lipidais.

#### **2.4. Kaulinio audinio struktūros ir apykaitos rodikliai bei metabolinis sindromas**

Jau apie 20 metų ieškoma kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracijos ir kaulų mineralų tankio ryšių. Yra nustatyta sveikų ir sergančių osteoporozė moterų kaulų mineralų tankio statistiškai reikšminga neigiama koreliacija su kaulinio audinio biocheminių formacijos ir rezorbcijos žymenų koncentracija [5, 7]. Tokie tyrimų duomenys leidžia manyti, kad KMT gali būti susijęs su KŽ. Tačiau tyrimais nustatyti ryšiai yra skirtingų kaulinio audinio biocheminių žymenų ir skirtingų skeleto sričių KMT. Taip pat kai kurių tyrimų duomenys yra prieštaringi. Dažniausiai tyrinėjamos moterų kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų sąsajos su KMT, o duomenų apie vyrų šių kaulinio audinio metabolizmo parametrų ir KMT ryšius yra mažai. Be to, išsiaiškinta, kad KMT ir biocheminių kaulinio audinio žymenų koncentracijos ryšys skiriasi ir priklauso nuo tiriamųjų amžiaus [4–10]. Mokslininkai, tyrę moterų kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų koncentracijos ryšį su amžiumi, paskelbė nevienodus duomenis: vienu tyrimų rezultatai tokios priklausomybės buvimą patvirtina, o kitų – ne [7–10]. Atlikus 36–60 metų Kinijos 555 moterų tyrimą, nustatyta, kad 35–39 metų moterų kaulinio audinio formacijos (s-OC, *bone* ALP) ir rezorbcijos (DPD, NTX-I) biocheminių žymenų koncentracija buvo reikšmingai mažesnė nei vyresnių moterų. Šiame tyrime taip pat buvo įvertintas stuburo L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių, šlaunikaulio, šlaunikaulio kaklo ir riešo KMT (analizuojant duomenis naudotas KMT sumažėjimo lygmuo (angl. *BMD decreasing rate*, BDR) ir KŽ ryšys. Buvo nustatyta, kad tirtų kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracija reikšmingai neigiamai susijusi su stuburo, viso šlaunikaulio, riešo kaulų BDR (taikant dalinės koreliacijos koeficientą ir atsižvelgiant į amžių bei lytį) išskyrus šlaunikaulio kaklo BDR [89]. Kaulinio audinio biocheminio formacijos žymens (s-OC, ALP) koncentracijos reikšmingai neigiamą ryšį su stuburo L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>, riešo, viso šlaunikaulio ir šlaunikaulio kaklo KMT parodė 21–79 metų 429 moterų tyrimas [103]. M. P. Desai su bendraautoriais nustatė 365 tirtų 21–70 metų moterų stuburo L<sub>1</sub>–L<sub>2</sub> bei šlaunikaulio kaklo KMT ir kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų (s-CTX-I, DPD, u-OC, *bone* ALP) koncentracijos neigiamą koreliaciją. Šio tyrimo metu taip pat išsiaiškinta, kad 41–50 metų moterų kaulinio audinio biocheminių žymenų (u-OC, *bone* ALP, s-CTX-I, DPD) koncentracija reikšmingai didesnė

nei jaunesnių moterų [4]. Kinijos 194 asmenų tyrime 60–75 metų moterų grupės biocheminių formacijos žymenų koncentracija buvo statistiškai reikšmingai neigiamai susijusi su stuburo KMT. Nenustatyta nei vyrų, nei 20–39 metų moterų stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT ryšio su biocheminių rezorbcijos ir formacijos žymenų koncentracija (rezorbcijos u-OC ir formacijos – *bone ALP*) [90]. Palyginę 45–55 metų 60 moterų, kurioms nustatyta osteoporozė, ir 120 moterų, kurioms osteoporozė nenustatyta, kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentraciją, J. M. Poulles su bendraautoriais nustatė reikšmingai didesnę biocheminių rezorbcijos (s-CTX) ir formacijos žymenų (*total ALP*, *bone ALP*, s-OC) koncentraciją osteoporozės grupėje [88]. H. Saghafi su bendraautoriais nustatė 279 moterų, kurių vidutinis amžius buvo 55,34 metų, kaulinio audinio biocheminio žymens (osteoprotegerino) koncentracijos neigiamą koreliaciją su šlaunikaulio KMT ir šlaunikaulio T-lygmeniu, bet nerado statistiškai reikšmingo osteoprotegerino ryšio su stuburo KMT [13]. 2007 m. JPOS 1 153 osteopeniją turinčių moterų tyrime išsiaiškinta, kad, progresuojant osteoporozei, t. y. mažėjant stuburo L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių KMT, statistiškai reikšmingai didėja biocheminių kaulinio audinio formacijos (s-OC, *bone ALP*) ir rezorbcijos (DPD) žymenų koncentracija. Statistiškai reikšmingų ryšių tarp šlaunikaulio, dilbio KMT ir biocheminių žymenų koncentracijos šiame tyrime nerasta [37]. Penkerius metus trukusiame 75 metų 601 moters perspektyviniame tyrime OPRA išsiaiškintas statistiškai reikšmingas biocheminio formacijos žymens (s-OC) koncentracijos bei rezorbcijos žymenų (u-OC, s-CTX-I) koncentracijos didėjimas, mažėjant dilbio, šlaunikaulio ir šlaunikaulio kaklo sričių KMT, ir nenustatyta biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų koncentracijos pokyčių sąsajų su stuburo L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių bei kitų kūno dalių KMT pokyčiais [41]. Kompiuterinės tomografijos tyrimu tirtas vyrų dilbio ir blauzdikaulio kaulų mineralų tankis STRAMBO tyrime buvo neigiamai susijęs su KŽ (s-OC, s-CTX-I, PINP, *bone ALP*) koncentracija. Nustatyta vyresnių nei 70 metų neigiama KŽ koncentracijos koreliacija su viso kūno KMT [80]. Y. Z. Pi ir bendraautoriai, ištyrę 665 sveikas 20–80 metų moteris, rado, esant didesniai stuburo, šlaunikaulio kaklo KMT, rezorbcijos (s-CTX-I, u-CTX-I) ir formacijos (*bone ALP*, *total ALP*) biocheminių žymenų koncentracija buvo mažesnė [5]. P. Garnero ir bendraautorių atliktame 50–88 metų 305 moterų po menopauzės tyrime buvo nustatytas kaulinio audinio biocheminio formacijos (PINP) ir rezorbcijos (NTX-I, u-CTX-I) žymenų koncentracijos neigiamas statistiškai reikšmingas ryšys su dilbio KMT [82]. Osteoporozė sergančių moterų šlaunikaulio ir stuburo KMT T-lygmuo buvo reikšmingai neigiamai susijęs su kaulinio audinio biocheminio formacijos žymens (s-OC) koncentracija, tačiau nebuvo reikšmingos koreliacijos su kitų formacijos (*bone ALP*) ir rezorbcijos (DPD) biocheminių žymenų koncentracija K. V. S. H. Kumar ir bendraautorių atliktame tyrime [7]. Ištyrus 1 080 moterų po menopauzės nuo 50 iki daugiau nei 80 metų ir suskirsčius jų kaulinio audinio biocheminių žymenų (s-CTX-I, PINP), tirtų elektrochemiliuminiscenciniu metodu, koncentraciją kraujyje į kvartilus, nustatytas reikšmingas abiejų biocheminių žyme-



nų mažesniųjų kvartilijų ryšys su didesniu stuburo, šlaunikaulio kaklo ir šlaunikaulio KMT. Taip pat osteoporozė sergančių moterų biocheminių žymenų koncentracija buvo didesnė, palyginti su moterų, nesergančių osteoporozė [108]. Nustatytas silpnas statistiškai reikšmingas kaulinio audinio biocheminio formacijos (PINP) ir rezorbcijos (s-CTX-I) žymenų koncentracijos ryšys su šlaunikaulio ir šlaunikaulio kaklo KMT 682 vyresnių nei 65 metų vyrų MrOS tyrime. Tačiau šiame tyrime nebuvo reikšmingos KŽ ir stuburo KMT koreliacijos [83]. Taigi, kai kuriuose tyrimuose buvo rastas kaulų mineralų tankio ir kaulinio audinio biocheminių žymenų statistiškai reikšmingas ryšys, kituose – tos pačios skeleto srities KMT ryšys su kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracija nenustatytas. Skiriasi skeleto vietos, kur tirtas kaulų mineralų tankis, ir tirti kaulinio audinio biocheminiai žymenys, todėl rezultatai nevienareikšmiai. Nors pasaulyje tokie tyrimai atliekami jau daugelį metų, duomenų apie Lietuvoje atliktus KMT ir kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų koncentracijos tyrimus rasti nepavyko.

Metabolinis sindromas, kaip ir kaulinio audinio apykaitos sutrikimas, yra aktuali sveikatos problema. Metabolinis sindromas yra medžiagų apykaitos sutrikimas, didinantis kardiovaskulinių ligų ir cukrinio diabeto riziką. Rizikos veiksniai yra centrinis nutukimas, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas, dislipidemija (sumažėjusi DTL ir padidėjusi trigliceridų koncentracija kraujyje) ir sutrikusi glikemija nevalgius [133]. Pirmą kartą 1999 m. Pasaulio sveikatos apsaugos organizacija (angl. *The World Health Organisation*) pateikė ir apibrėžė metabolinio sindromo diagnostikos kriterijus [150]. Šiuo metu naudojami įvairūs metabolinio sindromo diagnostikos kriterijai, tačiau pagrindinės komponentės yra pilvinio tipo nutukimas, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas (AKS), dislipidemija (sumažėjusi DTL ir padidėjusi trigliceridų koncentracija kraujyje) ir hiperglikemija. Europos šalių klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami 2001 m. apibrėžti Nacionalinės cholesterolio švietimo programos suaugusiųjų gydymo III gairės (angl. *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*, NCEP ATP III) metabolinio sindromo diagnostikos kriterijai [15]. 2005 m. Tarptautinė diabeto federacija (angl. *International Diabetes Federation*, IDF) pasiūlė naujus metabolinio sindromo kriterijus, pagal kuriuos juosmens apimtis tapo privaloma sindromo komponente, be to, sutrikusi glikemija nevalgius buvo nustatoma, jei gliukozės koncentracija kraujyje buvo didesnė nei 5,6 mmol/l [134].

Tyrimų duomenimis, net 11–30 proc. vyresnių nei 20 metų JAV populiacijos asmenų [16, 17] ir daugiau nei pusė vyresnių nei 40 metų asmenų yra metabolinis sindromas [18]. Atlikus MONICA tyrimą paaiškėjo, kad iš 1 336 Kauno miesto 35–64 metų gyventojų net 19,4 proc. vyrų ir 26,3 proc. moterų yra metabolinis sindromas pagal NCEP ATP III kriterijus [142]. Kitas Kauno miesto 38–39 metų 382 gyventojų juvenilinės hipertenzijos tyrimas parodė, kad metabolinis sindromas pagal NCEP ATP III kriterijus buvo 10,7 proc. tirtų as-

menų (14,1 proc. vyrų ir 8 proc. moterų) [143]. 2011 m. paskelbto Vilniaus miesto gyventojų tyrimo duomenimis, metabolinį sindromą pagal NCEP ATP III kriterijus turėjo 51,7 proc. (48,6 proc. vyrų ir 59,6 proc. moterų) asmenų [145]. Atlikus Raseinių rajono Pirminės sveikatos priežiūros centro 45–96 metų 1 115 asmenų tyrimą taikant NCEP ATP III kriterijus, metabolinis sindromas nustatytas 30,1 proc. asmenų (19,0 proc. vyrų, 41,4 proc. moterų), IDF metabolinio sindromo kriterijus atitiko 42,5 proc., iš jų – 31,1 proc. vyrų ir 54,1 proc. moterų [144]. 433 Kauno miesto gyventojų (38–39 metų) tyrimo rezultatai parodė, kad metabolinis sindromas pagal IDF kriterijus diagnozuotas 21,7 proc. (28,1 proc. vyrų ir 16,6 proc. moterų) asmenų [141].

Vis dar svarstoma, ar metabolinis sindromas gali būti susijęs su kaulinio audinio apykaita [135, 140]. Manoma, kad kai kurios metabolinio sindromo komponentės, pvz., nutukimas, didina kaulinio audinio mineralų tankį [136], o kitos komponentės (pvz., cukrinis diabetas) blogindamos kaulinio audinio kokybę veikia kaulų mineralų tankį priešingai [137, 138]. Todėl iki šiol neaišku, ar metabolinis sindromas, kaip visuma veiksnių, turinčių skirtingą poveikį kaulams, gerina ar blogina kaulinio audinio apykaitą. Taip pat neatsakytą klausimą, koks yra vyrų ir moterų metabolinio sindromo ir kaulinio audinio apykaitos ryšys, nes didelės imties tyrimai rodo, kad kūno masės indeksas tarp lyčių skiriasi [139]. Esant metaboliniam sindromui, nutukimas sukelia lėtinio uždegimo procesą, o išskiriami citokinai aktyvina kaulinio audinio rezorbciją ir taip sutrikdo kaulinio audinio apykaitą. Tyrimų, kuriuose analizuotas kaulinio audinio apykaitos rodiklių ryšys su vienu iš lengvai nustatomų metabolinio sindromo komponentių – centriniu nutukimu, yra nedaug. KMT ir centrinio nutukimo sąsają ieškota *Camargo* metabolinio sindromo ir kaulinio audinio apykaitos tyrime. Išanalizavus moterų KMT ir juosmens apimtį, išsiaiškintas statistiškai reikšmingas teigiamas juosmens apimties su stuburo  $L_2-L_4$ , šlaunikaulio kaklo ir viso šlaunikaulio KMT ryšys, o juosmens apimtį ir kaulinio audinio biocheminio formacijos ir rezorbcijos žymenų koncentraciją siejo neigiamas ryšys. Nors tame pačiame tyrime dalyvavo ir vyrai, jų kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų koncentracijos, KMT ir juosmens apimties analizė nepateikta [166]. Centrinio nutukimo, kaip vienos metabolinio sindromo komponentės, ryšys su šlaunikaulio kaklo KMT įvertintas Amerikos populiacijos tyrime. Taikant daugiaveiksnių linijinę regresijos statistinį metodą, nustatyta, kad esant centriniam nutukimui KMT buvo didesnis [146]. 2010 m. paskelbtas 60–79 metų 907 moterų tyrimas, kurio duomenimis, juosmens apimtis buvo neigiamai susijusi su stuburo  $L_2-L_4$  slankstelių ir šlaunikaulio KMT [147]. Ištyrę 2 548 moteris, D. K. Hwang ir H. J. Choi nustatė, kad moterų, turinčių centrinį nutukimą, stuburo  $L_1-L_2$  slankstelių KMT didesnis nei centrinio nutukimo neturinčių moterų [19]. Tokie tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad gali būti biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų koncentracijos ir centrinio nutukimo ryšys, tačiau apžvelgtų tyrimų rezultatai yra prieštaringi, o tyrimų, kuriuose ieškota kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracijos ir centrinio nutukimo ryšių, yra ypač mažai.



Hiperglikemija yra dar vienas sutrikusios medžiagų apykaitos rodiklis ir yra viena metabolinio sindromo komponentė. Kai kurie kaulinio audinio apykaitos parametrų ir kraujo gliukozės disbalanso tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracijos pokyčius gali sukelti metabolinio sindromo metu nustatoma hiperglikemija. Esant didesnei kraujo gliukozės koncentracijai, didesnis šlaunikaulio kaklo KMT nustatytas Amerikos populiacijos bei K. C. Kim ir bendraautorių atliktuose tyrimuose [146, 147]. K. C. Kim ir bendraautorių tyrime glikemija taip pat siejosi su juosmens  $L_2$ – $L_4$  slankstelių KMT. Tačiau S. Yaturu ir bendraautorių paskelbtame II tipo cukriniu diabetu sergančių vyrų tyrime stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT nebuvo susijęs su glikemijos kontrole ar cukrinio diabeto trukme. Taip pat, palyginę stuburo KMT cukriniu diabetu sergančių ir nesergančių vyrų, kai abiem atvejais buvo metabolinis sindromas, tyrimo autoriai skirtumų nerado, bet nustatė statistiškai reikšmingai mažesnę šlaunikaulio kaklo KMT ir didesnę osteoporozės bei osteopenijos atvejų skaičių cukriniu diabetu sergančių asmenų grupėje [175]. Todėl galima manyti, kad cukrinis diabetas, kartu ir glikemija yra susiję su atskirų sričių KMT. *Camargo* tyrime nenustatytas stuburo  $L_2$ – $L_4$ , šlaunikaulio kaklo ir viso šlaunikaulio KMT ir plazmos gliukozės koncentracijos ar cukrinio diabeto ryšys, bet buvo nustatyta neigiama kaulinio audinio biocheminių žymenų PINP ir s-CTX-I koncentracijos koreliacija su plazmos gliukozės kiekiu [166]. Anksčiau nei *Camargo* atliktame tyrime, išanalizavus 28–73 metų 29 moterų (iš jų 25 buvo po menopauzės) ir 49 vyrų, sergančių nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu (II tipo), KŽ, nustatyta, kad vyrų kaulų rezorbcijos ir formacijos biocheminių žymenų koncentracijos vidurkiai buvo didesni nei moterų, taip pat esant hiperglikemijai kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei esant normaliai glikemijai. To paties tyrimo metu biocheminio formacijos žymens ir vieno iš dviejų tirtų biocheminio rezorbcijos žymenų koncentracija didėjo koregavus gliukozės kiekį kraujyje [21]. Daugiau nei 1 000 moterų tyrimas parodė, kad cukriniu diabetu sergančių moterų kaulinio audinio formacijos ir rezorbcijos (s-CTX-I) žymenų koncentracija mažesnė, o šlaunikaulio kaklo ir stuburo  $L_2$ – $L_4$  slankstelių KMT buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei cukriniu diabetu nesergančių moterų [20]. 2009 m. Ipei Kanazawa ir bendraautorių atliktame 50–84 metų cukriniu diabetu sergančių 149 Japonijos moterų po menopauzės ir 179 vyrų skerspjūvio tyrime daugialypės regresijos metodu, atsižvelgus į amžių, KMI, cukrinio diabeto trukmę, išsiaiškinta, kad vyrų biocheminio formacijos žymens koncentracija reikšmingai neigiamai susijusi su plazmos gliukozės koncentracija. Tačiau kito tame pačiame tyrime tirtų vyrų ir moterų biocheminio kaulinio audinio formacijos žymens koncentracijos sąsajos su glikemija nebuvo [152]. II tipo cukriniu diabetu sergančių moterų po menopauzės biocheminis formacijos žymuo buvo reikšmingai didesnis nei moterų, kurių glikemija normali. II tipo cukriniu diabetu sergančių 50 moterų tyrime nustatytas vieno iš dviejų tirtų kaulinio audinio biocheminių formacijos žymenų koncentracijos ir glikemijos neigiamas ryšys, bet tokio ryšio su kito formacijos žymens

bei rezorbcijos žymens koncentracija nebuvo [131]. Tai leidžia manyti, kad kai kurių kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų koncentracija susijusi su viena iš metabolinio sindromo komponentų – gliukozės koncentracija kraujyje. Kai kurių tyrimų duomenys prieštaringi. H. Hosoda ir bendraautoriai, ištyrę 196 moteris po menopauzės, sergančias II tipo cukriniu diabetu, nenustatė gliuko hemoglobino koncentracijos ir ultragarsu tirtu KMT ryšio [11]. Todėl lieka neaišku, ar gliukozės koncentracija kraujyje susijusi su kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodikliais, ar ši sąsaja yra tik esant tam tikroms ligoms ir metaboliniam sindromui.

Dalis metabolinio sindromo apibrėžčių, be pagrindinių kriterijų – arterinės hipertenzijos, dislipidemijos, gliukozės apykaitos sutrikimo, įtraukia dar vieną kriterijų – kūno masės indeksą (KMI) [134, 150]. Jau įrodyta, kad KMI teigiamai susijęs su KMT [167, 168], bet vienareikšmių rezultatų, ieškant kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų koncentracijos ir KMI ryšio, nerandama. A. Caillot-Augusseau ir bendraautoriai, ištyrę anoreksija sergančias pacientes, nustatė rezorbcijos žymens ir KMI ryšį – nelinijinę KMI ir biocheminių rezorbcijos žymenų koncentracijos sąsają [169]. E. F. Papakitsou su bendraautoriais, tyrę moterų po menopauzės tris formacijos ir keturis rezorbcijos biocheminius žymenis, nustatė neigiamą KMI koreliaciją su vieno formacijos ir vieno rezorbcijos biocheminio žymens koncentracija [170]. Priešingą, teigiamą, moterų biocheminio kaulinio audinio formacijos žymens koncentracijos vidutinio stiprumo statistiškai reikšmingą koreliaciją su KMI rado D. S. Casagrande ir bendraautoriai [171]. Vyrų biocheminio formacijos žymens koncentracijos ir KMI neigiama koreliacija buvo A. Tan ir bendraautorių atliktame tyrime [172]. Sąsają tarp biocheminio formacijos žymens PINP koncentracijos ir KMI nebuvo nustatyta *Camargo* kohortos, 50 metų ir vyresnių vyrų, tyrime, bet buvo labai silpnas neigiamas KMI ryšys su biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I koncentracija [151]. Taigi, atliktų tyrimų rezultatai skirtingi, dažnai tirti tik vienos lyties atstovai, taip pat skiriasi tirti kaulinio audinio apykaitos biocheminiai žymenys, todėl iki šiol lieka neaišku, kaip kaulinio audinio apykaitos žymenys susiję su KMI.

W. Lieb ir bendraautoriai, ištyrę 3 250 asmenų, nustatė kaulinio audinio remodeliacijos žymens reikšmingą teigiamą ryšį ne tik su gliukozės koncentracija, bet ir su sistoliniu kraujo spaudimu, viena iš penkių metabolinio sindromo komponentų, ir neigiamą ryšį su diastoliniu kraujo spaudimu [126]. Kitame 70 moterų po menopauzės tyrime tų pačių remodeliacijos žymenų sąsajos su diastoliniu, sistoliniu kraujo spaudimu ir gliukozės metabolizmu nebuvo [127]. 2011 m. paskelbto tyrimo duomenimis, sveikų moterų po menopauzės biocheminio formacijos žymens koncentracija buvo neigiamai susijusi su glikemija. Taip pat buvo nustatyta reikšmingai mažesnė nutukusių moterų, kurių DTL cholesterolio kiekis didelis, biocheminio formacijos žymens koncentracija, palyginti su moterų, kurių DTL cholesterolio koncentracija normali, biocheminio žymens koncentracija. Tačiau dar vieno tirtu biocheminio kaulinio audinio formacijos žymens koncentracijos tokių skirtumų tarp grupių tyrėjai nerado [128]. M. Gotoh ir bendraautoriai palygino atsparumą insulinui (gliukozės tolerancijos

sutrikimą) turinčias, bet diabetu nesergančias 34–68 metų 34 moteris, sergančias hipertenzija, ir tiek pat sveikų moterų. Hipertenzija buvo nustatyta, kai sistolinis kraujo spaudimas buvo 140 mm Hg ir didesnis, o diastolinis kraujo spaudimas buvo 90 mm Hg ir didesnis. Grupių amžiaus, KMI, plazmos kreatinino, lipidų koncentracijos, biocheminių formacijos ir rezorbcijos žymenų koncentracijos vidurkiai nesiskyrė, tačiau moterų, sergančių hipertenzija, plazmos gliukozės, PTH, vitamino D kiekis buvo didesnis, o stuburo  $L_2$ – $L_4$  KMT, išmatuotas DXA, taip pat Z ir T-lygmuo buvo mažesni nei sveikų moterų. Tyrėjai nustatė neigiamą moterų KMT ir sistolinio kraujo spaudimo koreliaciją, bet KMT ir biocheminio rezorbcijos žymens koncentracijos ryšio nerado [156]. Hipertenzijos, diagnozuotos kai sistolinis kraujo spaudimas buvo 140 mm Hg ar daugiau, o diastolinis – 90 mm Hg ar daugiau, ir proksimalinės šlaunikaulio dalies KMT reikšmingas ryšys nebuvo nustatytas vėliau atliktame 50 metų ir vyresnių 2 738 moterų tyrime [157]. Mažos imties, 31 moters, sergančios hipertenzija, ir 14 moterų, kurių arterinis kraujo spaudimas normalus, tyrime, kuriame neįvardytas tiriamųjų amžius, nustatytas reikšmingai mažesnis hipertenzija sergančių moterų stuburo  $L_2$ – $L_4$  KMT. Šiame tyrime taip pat nenurodyta, kokiam arteriniam kraujo spaudimui esant diagnozuota hipertenzija [158]. Tiriant 40 nėščiąjų panašaus amžiaus ir KMI, palyginta preeklampsija sergančių (sistolinis kraujo spaudimas didesnis nei 140 mm Hg arba diastolinis kraujospūdis didesnis nei 90 mm Hg) ir sveikų moterų dviejų kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracija. Buvo nustatyta sveikų moterų diastolinio kraujo spaudimo statistiškai reikšminga neigiama koreliacija su vieno kaulinio audinio formacijos biocheminio žymens koncentracija [159]. Hipertenzija sergančių asmenų dviejų kaulinio audinio remodeliacijos žymenų koncentracija buvo didesnė nei normalaus kraujo spaudimo atvejais 130 vyrų ir moterų tyrime. Hipertenzija sergančių vyrų ir moterų biocheminių žymenų koncentracija nesiskyrė, žymenų koncentracija nesiskyrė ir hipertenzija nesergančių vyrų ir moterų [160]. Išanalizavus 36–76 metų 82 hipertenzija sergančių moterų po menopauzės duomenis, buvo nustatyta reikšminga neigiama osteoporozės grupės moterų biocheminio formacijos žymens, tirtu radioimuniniu metodu, koncentracijos koreliacija su sistoliniu ir diastoliniu kraujo spaudimu. Tokio ryšio nebuvo osteoporoze nesergančių moterų grupėje. Stuburo  $L_2$ – $L_4$  slankstelio KMT statistiškai reikšmingo ryšio su sistoliniu ar diastoliniu kraujo spaudimu šiame tyrime taip pat nenustatyta [161]. J. M. Olmos ir bendraautorai populiacinio 636 moterų po menopauzės tyrimo metu, palyginę 293 moterų, sergančių hipertenzija, ir sveikų moterų kraujo serumo s-CTX-I ir PINP koncentracijas, matuotas visiškai automatizuota elektrochemiluminiscencine sistema „Roche“ analizatoriumi, nustatė reikšmingai mažesnę KŽ koncentraciją hipertenzijos grupėje. Tačiau hipertenzija sergančios moterys buvo vyresnės, jų KMI, kūno masė ir juosmens apimtis buvo didesnė, taip pat daugiau jų sirgo cukriniu diabetu bei dislipidemija nei kontrolinės grupės moterų, be to, didesnis nei sveikų moterų buvo ir  $L_2$ – $L_4$  ir šlaunikaulio KMT. Šiame tyrime hipertenzijos apibrėžtis pasirinkta vadovaujantis *Joint Nation Committee*

(JNC VII) [162]. Korėjos moterų po menopauzės tyrimas neparodė padidėjusio sistolinio kraujo spaudimo, apibrėžto pagal NCEP ATP III kriterijus, reikšmingo ryšio su stuburo ir šlaunikaulio KMT [147]. Daugelyje šiame darbe aprašytų tyrimų padidėjęs arterinis kraujo spaudimas nustatytas pagal JNC VII hipertenzijos kriterijus. Pastarieji buvo paruošti vadovaujantis NCEP ATP III kriterijais – padidėjęs arterinis kraujo spaudimas nustatomas, kai sistolinis kraujo spaudimas yra 130 mm Hg ir daugiau arba diastolinis kraujo spaudimas yra 85 mm Hg ir daugiau [15, 164].

Visi minėti tyrimai rodo galimą, bet nevienareikšmę medžiagų apykaitos sutrikimų sąsają su kaulinio audinio apykaita. 2010 m. 1 508 vyresnių nei 50 metų asmenų (495 vyrų ir 1 013 moterų) skerspjūvio *Camargo* kohortos tyrime išanalizuotas PINP ir s-CTX-I koncentracijos, tirtos elektrochemiluminiscenciniu visiškai automatizuotu „Elecsys 2010 Roche“ analizatoriumi, ir stuburo juosmens L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių, šlaunikaulio kaklo ir viso šlaunikaulio KMT ryšys esant ir nesant metaboliniam sindromui, apibrėžtam vadovaujantis NCEP ATP III kriterijais. Tyrėjai nustatė, kad esant metaboliniam sindromui moterų visų tirtų sričių KMT buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei KMT moterų, kurioms metabolinio sindromo nebuvo. Vyrų tokių KMT skirtumų nerasta. Taip pat daugiaveiksni linijinė regresija parodė moterų visų tirtų sričių KMT teigiamą ryšį su dviem metabolinio sindromo komponentėmis: hipertenzija ir juosmens apimtimi. Šiame tyrime aprašyti tik moterų biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų koncentracijos skirtumai ir nustatyta, kad moterų PINP bei s-CTX-I koncentracija buvo reikšmingai mažesnė esant metaboliniam sindromui nei jo nesant, taip pat nustatyta, kad abiejų tirtų biocheminių žymenų koncentracija reikšmingai neigiamai susijusi su padidėjusiu arteriniu kraujo spaudimu, juosmens apimtimi, hiperglikemija, sumažėjusia DTL koncentracija ir trigliceridemija [166]. Kinijos 20–69 metų 2 344 vyrų (iš jų 297 atitiko metabolinio sindromo kriterijus) populiacinio tyrimo metu buvo palyginta asmenų, kuriems yra metabolinis sindromas ir kuriems jo nėra, biocheminio kaulinio audinio apykaitos formacijos žymens koncentracija. Esant metaboliniam sindromui, apibrėžtam pagal NCEP ATP III kriterijus, vyrų kaulinio audinio biocheminio formacijos žymens koncentracija kraujyje buvo reikšmingai mažesnė nei metabolinio sindromo nesant. Nustatytas teigiamas metabolinio sindromo grupės biocheminio formacijos žymens koncentracijos kraujyje ryšys su didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija ir neigiamas ryšys su juosmens apimtimi, trigliceridų, gliukozės koncentracija kraujyje bei sistoliniu ir diastoliniu arteriniu kraujo spaudimu. Taip pat išsiaiškinta, kad daugėjant metabolinio sindromo komponentių skaičiui mažėja biocheminio formacijos žymens koncentracija ir toks ryšys nustatytas, net palyginus grupes, kai nėra nė vienos metabolinio sindromo komponentės, su grupe, kai randama viena metabolinio sindromo komponentė [172]. Metabolinį sindromą, atitinkantį NCEP ATP III kriterijus, turinčių vyrų kaulinio audinio remodeliacijos žymens koncentracijos neigiamą ryšį su metabolinio sindromo komponentėmis – juosmens apimtimi, gliukoze

ir trigliceridų koncentracija kraujyje – nustatė B. B. Yeap ir bendraautoriai, ištyrę 797 vyrus. Mokslininkai išaiškino, kad esant mažesnei kaulinio audinio remodeliacijos žymens koncentracijai yra 1,5–2 kartus didesnė metabolinio sindromo rizika [173]. Šiuo metu yra nedaug tyrimų, analizuojančių biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų ir metabolinio sindromo, kaip medžiagų apykaitos rodiklių grupės, ryšius. Kaulinio audinio apykaitos ir metabolinio sindromo galimas sąsajas rodo kai kurie metabolinio sindromo ir kaulų mineralų tankio tyrimai. Amerikos populiacijos tyrime nustatytas 20 metų ir vyresnių 8 197 asmenų KMT ir metabolinio sindromo, apibrėžto pagal NCEP ATP III, neigiamas ryšys. Be to, tyrėjai šlaunikaulio kaklo KMT suskirstė į kvintilius didėjimo tvarka ir išsiaiškino, kad, atsižvelgus į lyties ir amžiaus įtaką, pirmojo ir trečiojo kvintilių KMT buvo statistiškai reikšmingai mažesnis metabolinio sindromo grupėje, palyginti su metabolinio sindromo neturinčių asmenų grupe. Šiame tyrime nustatyta, kad šlaunikaulio KMT didėjo daugėjant metabolinio sindromo komponentių. Tačiau šio tyrimo metabolinio sindromo grupėje buvo tris kartus daugiau asmenų nei metabolinio sindromo neturinčių asmenų grupėje, taip pat nebuvo įvertintas metabolinio sindromo ir kaulinio audinio apykaitos rodiklių vidurkių skirtumas tarp lyčių [146]. Ieškodami kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių sąsajos su KMT, G. O. Tekin su bendraautoriais ištyrė hipercholesterolemijos, hipertenzijos ir cukrinio diabeto dažnį tarp 277 moterų, kurias suskirstė į grupes pagal stuburo L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių T-lygmenį. Hipercholesterolemijos, hipertenzijos ir cukrinio diabeto dažnis moterų, kurių KMT normalus, ir moterų, kurių KMT sumažėjęs, nesiskyrė [163]. M. Boyanov su bendraautoriais nustatė, kad metabolinio sindromo neturinčių vyrų šlaunikaulio KMT ir T-lygmuo yra mažesni nei metabolinį sindromą turinčių ir cukriniu diabetu sergančių vyrų. Tokio ryšio nerado palyginę stuburo KMT. Tačiau savo tyrime metabolinio sindromo komponentes pasirinko vadovaudamiesi IDF kriterijais [174]. 2009 m. paskelbtas skerspjūvio 735 antro tipo cukriniu diabetu sergančių ir 3 458 nesergančių cukriniu diabetu 50–76 metų vyrų tyrimas, kuriame analizuotas metabolinio sindromo, atitinkančio NCEP ATP III kriterijus, ir KMT ryšys. Palyginus vyrų, nesergančių cukriniu diabetu, stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT bei T-lygmenį, buvo nustatyta, kad esant metaboliniam sindromui šlaunikaulio KMT buvo reikšmingai mažesnis nei šio sindromo nesant, tačiau stuburo T-lygmuo nesiskyrė [175]. Y. K. Jeon su bendraautoriais 2011 m. paskelbė vyresnių nei 20 metų 2 265 moterų (1 234 iki menopauzės ir 931 po menopauzės) stuburo L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>, šlaunikaulio kaklo KMT ir metabolinio sindromo, apibrėžto pagal AHA/NHL BI (ši apibrėžtis paruošta NCEP ATP III pagrindu), skerspjūvio tyrimą. Moterų iki menopauzės ir po menopauzės stuburo KMT buvo mažesnis esant metaboliniam sindromui nei jo nesant, šlaunikaulio kaklo KMT buvo mažesnis metabolinį sindromą turinčių moterų po menopauzės. Daugiaveiksni linijinė regresija parodė, kad moterų iki menopauzės reikšmingiausias stuburo KMT prognostinis veiksnys buvo sistolinis kraujo spaudimas, šlaunikaulio kaklo KMT prognostinis veiksnys – diastolinis kraujo spaudimas ir juosmens apim-

tis. Moterų po menopauzės stuburo KMT reikšmingiausias prognostinis veiksnys buvo diastolinis kraujo spaudimas ir didelio tankio lipoproteinų koncentracija, o šlaunikaulio kaklo – diastolinis kraujo spaudimas [176]. Rancho Bernardo tyrime dalyvavo 38–97 metų 417 vyrų ir 671 moteris, kurių metabolinis sindromas apibrėžtas vadovaujantis NCEP ATP III kriterijais. Buvo nustatytas vyrų stuburo  $L_1$ – $L_4$  slankstelių KMT tiesinis neigiamas, o moterų – tiesinis teigiamas ryšys su plazmos gliukozės koncentracija. Vyrų šlaunikaulio KMT buvo neigiamai susijęs su DTL koncentracija, moterų šlaunikaulio KMT buvo teigiamai susijęs su trigliceridų koncentracija. Vyrų ir moterų visų tirtų sričių, įskaitant šlaunikaulio kaklo, KMT reikšmingai teigiamai siejosi su juosmens apimtimi. Vyrų ir moterų visų sričių KMT teigiamai siejosi su metabolinio sindromo komponentų skaičiumi [177]. D. K. Hwang ir H. J. Choi palygino metabolinio sindromo, kurio trys kriterijai pasirinkti vadovaujantis NCEP ATP III (hipertenzijos ir hiperglikemijos apibrėžtys atitiko kitų klasifikacijų kriterijus), ir atskirų metabolinio sindromo komponentų įtaką moterų stuburo KMT. Jie pastebėjo, kad esant hipertrigliceridemijai arba centriniam nutukimui KMT buvo statistiškai reikšmingai didesnis, o hiperglikemija, hipertenzija ir maža DTL cholesterolio koncentracija nebuvo susijusi su KMT. Esant metaboliniam sindromui moterų KMT buvo mažesnis, palyginti su moterų, neturinčių metabolinio sindromo. Taip pat įvertinę metabolinio sindromo komponentų skaičiaus įtaką kaulų mineralų tankiui tyrimo autoriai nustatė, kad KMT mažesnis esant daugiau metabolinio sindromo komponentų [19]. Y. H. Tseng ir bendraautoriai palyginę vyresnių nei 50 metų 352 vyrų ir 468 moterų kulnikaulio kaulų mineralų tankį, tirtą ultragarsu, nerado KMT skirtumo esant metaboliniam sindromui ir jo nesant, tačiau nustatė vyrų ir moterų diastolinio kraujo spaudimo reikšmingą teigiamą ryšį su KMT. Vyrų trigliceridų koncentracija ir juosmens apimtis neigiamai siejosi su KMT. Diastolinis kraujo spaudimas, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio ir plazmos gliukozės koncentracijos nebuvo susijusios su KMT pokyčiais nei vyrų, nei moterų grupėse [179]. Populiaciniame 40 metų ir vyresnių 1 108 moterų po menopauzės bei 1 780 vyrų tyrime nustatytas reikšmingai mažesnis vyrų ir moterų šlaunikaulio kaklo KMT esant metaboliniam sindromui, apibrėžtam pagal IDF ir AHA/NHL kriterijus, palyginti su vyrų ir moterų, kuriems nebuvo metabolinio sindromo, šlaunikaulio kaklo KMT [180]. Anksčiau atliktame tyrime palyginus 50–93 metų 215 metabolinį sindromą turinčių vyrų (pagal IDF kriterijus) ir 426 metabolinio sindromo neturinčių vyrų stuburo  $L_1$ – $L_4$  slankstelių, šlaunikaulio kaklo ir viso kūno KMT, ištirto DXA metodu, buvo nustatytas reikšmingai didesnis KMT esant metaboliniam sindromui [181]. Ištyrę 762 vyrus P. Szulc ir bendraautoriai nustatė reikšmingai mažesnę metabolinio sindromo grupės šlaunikaulio, viso kūno ir riešo KMT, palyginę ją su metabolinio sindromo neturinčių vyrų grupės KMT [182]. Asmenų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, tyrime, kuriame išanalizuotas 125 (46–82 metų) moterų po menopauzės ir 187 (28–83 metų) vyrų metabolinio sindromo komponentų, atitinkančių NCEP ATP III kriterijus, ir viso kūno, stuburo  $L_1$ – $L_4$  slankstelių, šlaunikaulio kaklo, dilbio

KMT ir Z-lygmens ryšys, buvo nustatyta reikšmingai mažesnė vyrų, turinčių metabolinį sindromą, rezorbcijos žymens koncentracija kraujyje, didesnis šlaunikaulio KMT ir Z-lygmuo, o metabolinį sindromą turinčių moterų – didesnis stuburo slankstelių KMT bei Z-lygmuo. Vyrų ir moterų biocheminių formacijos žymenų koncentracija, viso kūno ir dilbio KMT bei moterų biocheminio rezorbcijos žymens koncentracija nesiskyrė, palyginus asmenų grupes esant metaboliniam sindromui ir jo nesant [178].

Taigi, kaulinio audinio apykaitos parametrų ir metabolinio sindromo bei jo komponentių tyrimai yra nauji, jie tarpusavyje skiriasi dizainu: pasirinktas skirtingas apibrėžtis atitinkantis metabolinis sindromas, tirta skirtingų sričių KMT ir ne tie patys biocheminiai kaulinio audinio apykaitos žymenys. Kai kuriuose moksliniuose darbuose vertintas tik kai kurių metabolinio sindromo komponentių ir kaulinio audinio apykaitos rodiklių ryšys. Paskutinių mokslinių tyrimų duomenimis, kaulinio audinio apykaitos rodiklių ir metabolinio sindromo tyrimų rezultatų skirtumai gali būti nulemti tyrimuose pasirenkamų skirtingų metabolinio sindromo kriterijų. Todėl iki šiol lieka nepakankamai aišku, kaip metabolinis sindromas ir atskiros jo komponentės susiję su kaulinio audinio apykaitos rodikliais.



### 3. TIRTI ASMENYS IR TYRIMO METODAI

#### 3.1. Tiriamųjų kontingentas

Imties dydis apskaičiuotas „G Power 3.1.2“ statistine programa remiantis anksčiau atliktų tyrimų pateiktais kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų įverčiais, įvertinant 5 proc. statistinę paklaidą bei siekiant 95 proc. patikimumo. Gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti šį tyrimą (Nr. 158200-10-209-056LP26 (2010-10-06)).

Dalyvauti tyrime buvo pasiūlyta visiems 40 metų ir vyresniems asmenims, kurie nuo 2010 m. spalio mėn. iki 2011 m. gegužės mėn. kreipėsi į Nacionalinį osteoporozės centrą dėl kaulų mineralų tankio nustatymo. Tiriamieji buvo supažindinti su tyrimo tikslais, tyrimo procedūromis, jų atlikimu, iš tyrimo gaunama nauda bei galima rizika ir nepatogumu, jiems buvo įteikta asmens informavimo forma. Į tyrimą buvo įtraukti savanoriškai sutikę dalyvauti tyrime ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formą asmenys. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: nesutikimas atlikti kurios nors tyrimo procedūros, nėštumas, per pastaruosius 12 mėnesių gauta didelė jonizuojančiosios apšvitos dozė, kaulų lūžis per pastaruosius 12 mėnesių, piktybiniai navikai, kaulų metabolinės ligos, tokios kaip Pedžeto liga, osteomaliacija, ankstyva moterų menopauzė (iki 45 metų). Taip pat į tyrimą neįtraukti asmenys, vartoję kaulinio audinio apykaitą veikiančius vaistus: bisfosfonatus, stroncio ranelatą, raloksifeną, kalcitoniną, selektyviuosius estrogenų receptorių modulatorius, pakaitinės hormonų terapijos ir dislipidemijai gydyti skirtus vaistus: statinus, fibratus, rezinus.

#### 3.2. Tyrimo metodai

**Apklausa.** Kiekvienas asmuo per apsilankymą buvo apklaustas tyrėjo, o apklausos rezultatai buvo fiksuojami 8 dalių anketoje. Registruoti demografiniai duomenys, socialiniai ir gyvenamosios veiksniai – rūkymas, alkoholio vartojimas. Jei tiriamieji buvo rūkantys ar rūkė anksčiau, buvo fiksuotas rūkymo laikotarpis ir surūkomų per dieną cigarečių skaičius. Kadangi nėra tiksliai nustatyta, koks kiekis surūkytų cigarečių keičia kaulinio audinio apykaitos rodiklius, ir nėra vienos rūkymo klasifikacijos, tirti asmenys buvo suskirstyti į rūkančiųjų ir nerūkančiųjų grupes.

Jei tiriamieji vartojo ar anksčiau buvo vartoję alkoholio, buvo įvertintas ir registruotas vartojimo laikotarpis. Jei alkoholio vis dar buvo vartojama – išsiaiškinta alkoholinio gėrimo rūšis, suvartotas per savaitę kiekis ir apskaičiuoti standartiniai alkoholio vienetai (SAV) per savaitę. Standartiniu alkoholio vienetu vadintas alkoholio kiekis, atitinkantis 10 gramų gryno etilo alkoholio. Skaičiuojant taikyta formulė: alkoholinio gėrimo stiprumas (tūrio procentais) x išgeriamas kiekis (litrais) = SAV [183]. Kadangi Lietuvoje nėra priimtų alkoholio vartojimo rekomendacijų ir suvartojamo alkoholio kiekio klasifikacijos, vadovaujantis PSO



dokumentais asmenys buvo skirstyti į grupes: nevartojantys ir niekada nevartoję alkoholio, mažai vartojantys (vyrai, vartojantys iki 17 SAV/sav., moterys – iki 11 SAV/sav.), rizikingą kiekį alkoholio vartojantys (vyrai – 18–39 SAV/sav., moterys – 12–28 SAV/sav.), vartojantys kenksmingą kiekį alkoholio (vyrai – 40 ir daugiau SAV/sav., moterys – 29 ir daugiau SAV/sav.) [184].

Renkant medicininę anamnezę tiriamieji buvo apklausti dėl persirgtų ar esamų ligų, tokių kaip reumatoidinis artritas, arterinė hipertenzija, hiper- ar hipoparatiroidizmas, psichikos ligos, vitamino D deficitas, cukrinis diabetas, miokardo infarktas, galvos smegenų infarktas, periferinių arterijų liga, antinksčių, kepenų, inkstų, skydliaukės, skrandžio ir žarnyno ligos. Moterų klausta apie menstruacijas. Menopauze laikyta paskutinių menstruacijų data, jei po to menstruacijų nebuvo 12 mėnesių ar ilgiau, taip pat jei prieš metus ir anksčiau buvo atlikta histerektomija arba pašalintos abi kiaušidės. Jei moteris paskutinio menstruacijų ciklo neprišiminė, paskutinių menstruacijų data laikyta 50 metų amžius.

Taip pat rinkti duomenys apie vartotus ir vartojamus vaistus, galinčius turėti įtakos kraujotakos audinio apykaitos būklei, tokius kaip gliukokortikosteroidai, vitaminas D, kalcio preparatai, diuretikai, prieširdžių virpėjimo metu skiriami antiaritminiai medikamentai, hipertenzijai gydyti skirti vaistai.

Tiriamųjų fizinis aktyvumas vertintas taikant Tarptautinio fizinio aktyvumo klausimyno sutrumpintą formą (angl. IPAQ\_SHOT\_SELF\_ADM\_Lithuanian) [185]. Tiriamųjų klausta apie labai intensyvios, vidutinio intensyvumo fizinės veiklos trukmę bei vaikščiojimo ir sėdėjimo trukmę per paskutines septynias dienas. Trukmė vertinta minučių tikslumu ir apskaičiuotas medžiagų apykaitos ekvivalentas (metabolizmas, METs). Vienas METs yra lygus energijos kiekiui, išseikvotam per minutę ramiai sėdint.

Arterinio kraujo spaudimo matavimas. Arterinis kraujo spaudimas matuotas tiriamiesiems pailsėjus 10–15 minučių, nerūkiesiems, negėrusiems kavos ir nors 5 minutes nekeitusiems kūno padėties (ramiai sėdėjusiems). Matuojant AKS, oras iš manžetės buvo išleidžiamas taip, kad manometro rodyklė judėtų maždaug 2 mm per sekundę greičiu. Arterinis kraujospūdis matuotas abiejų rankų žasto srityje, mechaniniu manometru, taikant seniai žinomą Riva-Rocci / Korotkoff matavimo techniką. Radus skirtumą, kitiems dviem matavimams buvo pasirenkama ranka, vadovaujantis 2007 m. Europos kardiologų draugijos gairėmis [186]. Jei abiejų rankų sistolinio kraujo spaudimo rodmenų skirtumas mažesnis nei 10 mm Hg, tuomet stebėsenai buvo pasirinkta ranka, kurioje rastas mažesnis kraujo spaudimas, jei skirtumas buvo 10 mm Hg ir didesnis, tuomet rodmenys vertinti tos rankos, kurioje nustatytas didesnis kraujo spaudimas. Nenuėmus manžetės, bet išleidžiant iš jos visą orą, matuota 2 kartus iš eilės. Fiksuoti mažiausi parodymai. Laikyta, kad kraujo spaudimas yra padidėjęs, kai galutinis išmatuotas sistolinis kraujo spaudimas buvo 130 mm Hg ir daugiau arba diastolinis 85 mm Hg ir daugiau.

**Juosmens apimties, ūgio ir kūno masės matavimai.** Juosmens apimtis matuota centimetrine „Hoechstmass“ (Vokietija) juostele vadovaujantis Pasaulio sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) rekomendacijomis [187]. Juosmens apimtis matuota vieno milimetro tikslumu, pradedant nuo dešinėsios pažasties vidurio linijos, horizontaliai, virš *crista iliaca dextra*. Matuojant juostelė buvo horizontali grindų atžvilgiu, tolygi, cirkuliariai priglausta juosmens srityje prie odos, bet jos nespaudė. [188]. Taip pat išmatuotas ūgis vieno milimetro tikslumu su stacionariu „Harpenden Stadiometer“ (PE038) stadiometru („Holtain limited“, Didžioji Britanija) ir kūno masė 50 g tikslumu su RADWAG (Lenkija) elektroninėmis medicininėmis svarstyklėmis. Stadiometras ir svarstyklės buvo kalibruojamos kiekvieną dieną. Juosmens apimtis, ūgis, kūno masė tirti pacientui nusiavus batus, dėvint tik apatinius rūbus, o atlikus po tris vieno parametro matavimus buvo fiksuotas tyrimų vidurkis. Kūno masės indeksas (KMI) skaičiuotas su SPSS statistine programa, kūno masę kilogramais padalijus iš ūgio metrais, pakelto kvadratu.

**Kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų, kraujo lipidų, gliukozės, vitamino D ir PTH tyrimai.** Kraujo imta iš alkūninės venos kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų, vitamino D, PTH ir medžiagų apykaitos parametrų, tokių kaip gliukozė, cholesterolis ir jo frakcijos, tyrimams. Kvalifikuota slaugytoja paimdavo po 8,5 ml kraujo į du mėgintuvėlius: vienas – kaulinio audinio biocheminių žymenų, vitamino D ir PTH tyrimui, kitas – gliukozės, cholesterolio ir jo frakcijų tyrimui.

Kad būtų išvengta kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracijos svyravimų, tiriamiesiems nevalgius dvylika valandų, veninio kraujo mėginiai imti ryte tarp 8 ir 11 val. į serumo mėgintuvėlius su atskiriamuoju geliu. Kraujui sukrešėjus kambario temperatūroje, ne vėliau kaip 1 val. po paėmimo serumui paruošti skirti mėginiai 15 min. kambario temperatūroje buvo centrifuguojami 1 500 aps./min. „Labofuge“ centrifuga. Tuo pat po serumo atskyrimo mėginiai „Eppendorf“ automatinėmis „Research Plus“ pipetėmis buvo perpilami į 2 ml kriogeninius mikromėgintuvėlius su dangteliu, sunumeruojami ir laikomi –20 °C iki tyrimo, ne ilgiau kaip savaitę. Atšildžius mėginius, nedelsiant buvo atlikti kaulinio audinio biocheminių žymenų, vitamino D ir PTH tyrimai. Tirti kaulinio audinio rezorbcijos žymuo I tipo kolageno karboksitelopeptido (s-CTX-I) ir kaulinio audinio formacijos žymuo I tipo prokolageno N propeptidas (PINP) bei 25-hidroksivitaminas D (25(OH)D) ir kaulų apykaitai turintis įtakos parathormonas (PTH). Šie parametrai tirti „Roche Diagnostic“ imunologiniu analizatoriumi „Cobas E411“. Tyrimai atlikti visiškai automatizuotu elektrocheminės liuminescencinės imuninės analizės metodu, naudojant originalius reagentus ir vadovaujantis gamintojo nurodymais, reguliariai atliekant kalibraciją bei kasdien atliekant kokybės kontrolę. Tyrimo metodo principas yra sluoksniuotos struktūros principas. Pirmosios mėginio inkubacijos analizatoriuje metu kartu inkubuojamas mėginys ir biotinuotas monokloninis tiriamosios medžiagos antikūnas. Tuo metu mėginyje iš serumo komponentų atsipalaiduoja

antigenas. Antroji inkubacija prasideda analizatoriaus automatinei sistemai pridėjus streptavidinu padengtų mikrodalelių ir rutenio (tris-(2,2-bipyridyl)-ruthenium (II) kompleksu žymėto monokloninio specifinio antikūno. Suformuojamas sluoksniuotas kompleksas, kuris „pririšamas“ prie kietos fazės sąveikaujant biotinui ir streptavidinui. Automatiškai reakcijos mišinys aspiruojamas į matavimo kamerą, kurioje mikrodalelės magnetiškai sugaunamos ant elektrodo paviršiaus. Nesurištos medžiagos pašalinamos su sisteminiu tirpalu „ProCell“. Įtampos prijungimas prie elektrodo sukelia chemiluminescencinę emisiją, kuri matuojama fotodaugintuvu. Rezultatai nustatomi iš kalibracijos kreivės. Šią kreivę specifiškai generuoja instrumentas, kalibruodamas 2 taškus ir pagrindinę kreivę pateikdamas per reagento brūkšninį kodą. Minimali nustatoma s-CTX-I koncentracija buvo 0,01 ng/ml, gamintojo nurodytos normos ribos – 0,01–5,94 ng/ml, PINP minimali nustatoma koncentracija – 5 ng/ml, gamintojo nurodytos normos ribos – 20–100 ng/ml, vitamino D minimali nustatoma koncentracija 4 ng/ml, normos ribos – 20–40 ng/ml, PTH minimali nustatoma koncentracija – 1,25 pg/ml, normos ribos – 15–65 pg/ml.

Medžiagų apykaitos rodikliai, tokie kaip bendrasis cholesterolis (BCh), jo frakcijos (DTL, MTL, trigliceridai) ir gliukozė plazmoje, tirti fermentiniu metodu, visiškai automatizuotu ADVIA 1800 („Siemens Medical Solution“) analizatoriumi sertifikuotoje laboratorijoje, naudojant Lietuvoje patvirtintus reagentus ir reguliariai atliekant kokybės kontrolę bei kalibraciją vadovaujantis gamintojo nurodymais.

**Kaulų mineralų tankio matavimas.** Kaulų mineralų tankis tirtas dvisrautės radioabsorbcimetrijos (DXA) metodu „GE Lunar“ firmos (JAV) centriniu osteodensitometru iDXA. Kiekvienam tiriamajam operatorius nustatydavo skenavimo įrenginį virš tiriamos srities ir paskui skenuodavo. Skenuojant tiriamasis gulėjo ramiai, atsipalaidavęs. Rankos buvo priglaustos prie juosmens, kad jų neprispaustų judantis skenavimo įrenginys. Per procedūrą, kad nebūtų iškreipti duomenys, tiriamasis turėjo nejudėti ir nekalbėti. Kaulų mineralų tankis tirtas viso kūno, kairiosios pusės šlaunikaulio proksimalinės dalies ir stuburo juosmeninių 1–4 slankstelių srityse, priekine-užpakaline kryptimi, tiriamajam gulint ant nugaros, prieš tai atlikus kasdienę osteodensitometro kalibraciją ir kontrolę, naudojant fantomą, vadovaujantis gamintojo nurodymais. Visus veiksmus atliko ta pati kvalifikuota radiologijos laborantė. Tyrimo trukmė – 5 min. Apšvita – mažiau kaip 1–3 mikroSV.

Tyrimo duomenys apdoroti programine įranga „enCore“ (2004). KMT buvo išreikštas absoliučiais skaičiais ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), vertintas T-lygmuo, kuriam apskaičiuoti naudoti gamintojo pateikti referentiniai KMT duomenys iš jaunų sveikų ir įvairaus amžiaus asmenų populiacijų (Vokietijos referentinė populiacija). Tirtų asmenų grupės, vadovaujantis PSO rekomendacijomis, pagal KMT T-lygmenį buvo skirstytos į: normalaus KMT, kai T-lygmuo buvo  $\geq -1$ , mažo KMT grupę, kai T-lygmuo buvo tarp  $-1$  ir  $-2,5$ , ir labai mažo KMT grupę, kai KMT T-lygmuo buvo lygus  $-2,5$  arba mažesnis.

**Metabolinis sindromas ir jo komponentės.** Tyrime analizuoto metabolinio sindromo ir jo komponentių kriterijai pasirinkti vadovaujantis NCEP ATP III rekomendacijomis [15]. Kai tirtiems asmenims buvo nustatyti trys ar daugiau metabolinio sindromo komponentių, jie priskirti metabolinio sindromo grupei. Metabolinio sindromo komponentės yra šios: centrinis nutukimas (juosmens apimtis daugiau nei 102 cm vyrų ir daugiau nei 88 cm moterų), padidėjęs arterinis kraujo spaudimas (sistolinis kraujo spaudimas 130 mm Hg ir daugiau arba diastolinis kraujo spaudimas 85 mm Hg ir daugiau), plazmos glikemija nevalgius 6,1 mmol/l ir daugiau, trigliceridų koncentracija kraujyje 1,7 mmol/l ar daugiau, didelio tankio lipoproteinų mažiau nei 1,03 mmol/l vyrų ir mažiau nei 1,29 mmol/l moterų.

### 3.3. Statistinė duomenų analizė

Statistinei duomenų analizei naudotas „SPSS 18.0 for Windows“ programų paketas. Buvo skaičiuoti kintamųjų vidurkiai, vidutinis kvadratinis nuokrypis (standartinis nuokrypis, SN). Imties skirstinio normališkumui įvertinti taikytas Kolmagorov-Smirnov testas. Kiekybinių kintamųjų vidurkių skirtumai buvo palyginti naudojant Stjudento t testą, skirtumas tarp amžiaus grupių vertintas *post hoc* ir LSD (angl. *Least Significant Difference*) metodikomis. Sąsajoms tarp kiekybinių kintamųjų nustatyti apskaičiuotas Pearson koreliacijos koeficientas ( $r$ ).

Veiksnių įtaka analizuota taikant daugiaveiksnės tiesinės regresijos modelį, prieš tai patikrinus, ar nepriklausomi kintamieji nėra multikolinearūs. Modelio tinkamumui nustatyti skaičiuotas determinacijos koeficientas.

Tikrinant statistines hipotezes, skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, jeigu paklaidos tikimybės  $p$  reikšmė buvo mažesnė nei 0,05.

## 4. TYRIMO REZULTATAI

### 4.1. Tirtų asmenų charakteristika

Dalyvauti tyrime buvo pasiūlyta 928 asmenims. Iš jų 741 sutiko, 119 neatitiko įtraukimo kriterijų. Ištirti 622 asmenys, dėl dalies neatliktų tyrimų į analizę neįtrauktas 81 asmuo. Analizuoti 541 asmenų tyrimų duomenys, tarp jų 241 (44,5 proc.) vyrų ir 300 (55,5 proc.) moterų.

Iš visų tirtųjų 15 (2,8 proc.) buvo neįgalūs, 26 (4,8 proc.) tirtų asmenų buvo bedarbiai, 271 (50,1 proc.) – dirbantis ir 229 (43,3 proc.) pensininkai. 448 (92,1 proc.) gyveno mieste, 43 (7,9 proc.) – kaime. Daugiausia tirtų asmenų turėjo aukštąjį išsilavinimą – 304 (56,2 proc.), vidurinį išsilavinimą turėjo 101 (18,7 proc.) asmuo, aukštesnįjį – 100 (18,5 proc.) ir pagrindinį išsilavinimą turėjo 36 (6,7 proc.) asmenys.

Tyrimo duomenimis, jauniausias vyras ir moteris buvo 40 metų, vyriausias vyras buvo 95 metų, moteris – 89 metų. Tirtų moterų menopauzės vidutinis amžius buvo  $49,06 \pm 6,46$  metų. Atliktų tyrimų rezultatai priklausomai nuo tiriamųjų lyties pateikti 2 lentelėje.

**2 lentelė.** Tirtų asmenų bendra charakteristika (vidurkis  $\pm$  SN)

Tirtieji rodikliai, jų matavimo vienetai	Vyrai (n = 241)	Moterys (n = 300)	p
Amžius, metais	62,84 $\pm$ 12,76	61,68 $\pm$ 13,3	0,304
Ūgis, cm	174,95 $\pm$ 6,78	161,41 $\pm$ 6,71	< 0,0001
Kūno masė, kg	84,39 $\pm$ 13,48	71,8 $\pm$ 14,01	< 0,0001
KMI, kg/m <sup>2</sup>	27,55 $\pm$ 4,02	27,72 $\pm$ 5,78	0,686
Juosmens apimtis, cm	97,85 $\pm$ 11,8	89,44 $\pm$ 14,27	< 0,0001
Sistolinis AKS, mm/Hg	137,63 $\pm$ 18,98	130,76 $\pm$ 19,2	< 0,0001
Diastolinis AKS, mm/Hg	82 $\pm$ 9,75	78,11 $\pm$ 9,53	< 0,0001
Gliukozė, mmol/l	5,47 $\pm$ 0,8	5,16 $\pm$ 0,75	< 0,0001
BCh, mmol/l	5,47 $\pm$ 1,12	5,87 $\pm$ 1,17	< 0,0001
DTL, mmol/l	1,44 $\pm$ 0,34	1,74 $\pm$ 0,49	< 0,0001
MTL, mmol/l	3,42 $\pm$ 1,01	3,59 $\pm$ 1,05	0,049
TG, mmol/l	1,38 $\pm$ 0,72	1,29 $\pm$ 0,63	0,094
s-CTX-I, ng/ml	0,430 $\pm$ 0,202	0,456 $\pm$ 0,226	0,159
PINP, ng/ml	53,14 $\pm$ 24,87	56,9 $\pm$ 23,29	0,071
Vitaminas D, ng/ml	16,08 $\pm$ 9,62	16,2 $\pm$ 8,41	0,881
PTH, pg/ml	49,67 $\pm$ 23,06	48,77 $\pm$ 19,17	0,622
Viso kūno KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,204 $\pm$ 0,133	1,078 $\pm$ 0,141	< 0,0001
Stuburo KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,249 $\pm$ 0,217	1,136 $\pm$ 0,199	< 0,0001
Šlaunikaulio kaklo KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,049 $\pm$ 0,159	0,952 $\pm$ 0,174	< 0,0001

p – reikšmė, apskaičiuota Stjudento t testu. SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas; AKS – arterinis kraujo spaudimas; BCh – bendrasis cholesterolis; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; TG – trigliceridai; s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitelopeptidas; PINP – I tipo prokolageno N propeptidas; PTH – parathormonas; KMT – kaulų mineralų tankis.

Lentelėje pateikti duomenys rodo, kad vyrų ir moterų amžius, kūno masės indeksas nesiskyrė, tačiau vyrų ūgis, kūno masė ir juosmens apimtis buvo statistiškai reikšmingai didesnė negu moterų. Taip pat reikšmingai didesnis buvo vyrų arterinis kraujo spaudimas. Nustatyta, kad vyrų gliukozės koncentracija kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnė, o bendrojo cholesterolio, DTL ir MTL koncentracija – reikšmingai mažesnė nei moterų, tačiau trigliceridų, s-CTX-I, PINP, vitamino D ir PTH koncentracijos skirtumo tarp lyčių nebuvo. Reikšmingai didesnis viso kūno, stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT nustatytas vyrų grupėje.

Įvertinus tirtų asmenų ligotumą lėtinėmis ligomis nustatyta, kad arterine hipertenzija sirgo 146 (27 proc.) tirtų asmenų, iš jų 59 (40,6 proc.) vyrų ir 87 (59,4 proc.) moterų, cukriniu diabetu sirgo 18 (3,3 proc.) asmenų, iš jų 7 (41,1 proc.) vyrai, 11 (58,9 proc.) moterų, kitomis ligomis – pavieniai atvejai.

Išanalizavus veiksnius, galinčius turėti įtakos KŽ koncentracijai, nustatyta, kad 312 (57,7 proc.) tirtų asmenų, iš jų 136 (43,5 proc.) vyrai ir 176 (56,5 proc.) moterys, teigė nevartoję alkoholio, 215 (39,7 proc.), iš jų 89 (41,3 proc.) vyrai ir 126 (58,7 proc.) moterys, nurodė vartojantys nedaug alkoholio, 12 (2,3 proc.), iš jų 6 (50 proc.) vyrai ir 6 (50 proc.) moterys, rizikingą kiekį, o 2 (0,3 proc. visų tirtų asmenų) vyrai – kenksmingą alkoholio kiekį. Nė viena moteris nenurodė vartojusi kenksmingą alkoholio kiekį. Kadangi rizikingą ir kenksmingą alkoholio kiekį vartojo labai mažai tirtų asmenų, analizuojant alkoholio įtaką KŽ koncentracijai, tiek vyrai, tiek moterys buvo suskirstyti į dvi grupes: vartojančius ir nevartojančius alkoholio. Vertinta rūkymo įtaka KŽ koncentracijai, todėl tirti asmenys buvo suskirstyti į nerūkančius ir rūkančius. Nustatyta, kad 445 (82,3 proc.) tirti asmenys, iš jų 198 (44,4 proc.) vyrai ir 247 (55,6 proc.) moterys, buvo nerūkantys, 96 (17,7 proc.) asmenys, iš jų 57 (59,1 proc.) vyrai ir 39 (40,9 proc.) moterys, buvo rūkantys. Palyginus rūkančių ir nerūkančių tirtų asmenų KŽ koncentraciją, reikšmingai didesnė biocheminio rezorbcijos s-CTX-I žymens koncentracija nustatyta rūkančių vyrų grupėje.

#### **4.2. Atskirų amžiaus grupių kaulinio audinio apykaitos, struktūros rodikliai bei kraujo lipidų koncentracija ir šių rodiklių sąsajos**

Analizuojant ūgio, kūno masės, kūno masės indekso, juosmens apimtį, arterinio kraujo spaudimo, kraujo lipidų, KŽ, vitamino D, PTH, KMT rodiklius amžiaus grupėse, vyrai ir moterys buvo suskirstyti į amžiaus grupes. Vyrų ir moterų ūgis, kūno masė, kūno masės indeksas, juosmens apimtis, sistolinis ir diastolinis arterinis kraujo spaudimas atskirose amžiaus grupėse pateikti 3 lentelėje.

Lentelėje pateikti duomenys rodo, kad 40–49 metų vyrai ir moterys buvo aukštesni nei kitų amžiaus grupių ir tirtų asmenų ūgis kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje buvo mažesnis, tačiau reikšmingai skyrėsi, palyginti su 60–69, 70–79, 80 metų ir vyresnio amžiaus grupėmis. Nors vyrų didžiausia kūno masė nustatyta 50–59 metų grupėje, mažiausia – 80 metų

**3 lentelė.** Vyrų ir moterų ūgis, kūno masė, kūno masės indeksas, juosmens apimtis, sistolinis ir diastolinis arterinis kraujo spaudimas skirtingose amžiaus grupėse

Amžiaus grupės metai (asmenų skaičius)	Tirtieji rodikliai (vidurkis ± SN)					
	Ūgis, cm	Kūno masė, kg	KMI, kg/m <sup>2</sup>	Juosmens apimtis, cm	Sistolinis AKS, mm/Hg	Diastolinis AKS, mm/Hg
<b>Vyrai</b>						
40–49 (n = 43)	179,12 ± 5,45 <sup>c,d,e</sup>	85,07 ± 1 308 <sup>c</sup>	26,5 ± 3,89 <sup>c</sup>	95,98 ± 9,54	126,51 ± 14,21 <sup>b,c,d,e</sup>	79,19 ± 10,82 <sup>b</sup>
50–59 (n = 64)	176,92 ± 6,37 <sup>c,d,e</sup>	87,73 ± 13,21 <sup>d,e</sup>	28,01 ± 3,85	98,21 ± 11,31	135,92 ± 16,29 <sup>c</sup>	84,33 ± 9,16 <sup>a</sup>
60–69 (n = 56)	174,55 ± 6,49 <sup>e</sup>	86,53 ± 14,55 <sup>c</sup>	28,38 ± 4,42 <sup>a</sup>	99,84 ± 13,22	138,8 ± 20,21 <sup>c</sup>	81,25 ± 9,33
70–79 (n = 46)	173,2 ± 5,34 <sup>e</sup>	81,68 ± 12,26	27,25 ± 4,07	96,65 ± 12,8	142,11 ± 20,04	81,96 ± 8,46
≥8 0 (n = 32)	168,59 ± 6,22	76,96 ± 11,3	27,03 ± 3,52	97,88 ± 11,51	147,67 ± 18,96	82,47 ± 11,14
<b>Moterys</b>						
40–49 (n = 74)	165,62 ± 5,51 <sup>c,d,e</sup>	71,48 ± 16,17	26,06 ± 5,86 <sup>d,e</sup>	82,91 ± 15,55 <sup>c,d,e</sup>	120,76 ± 15,77 <sup>c,d,e</sup>	76,46 ± 10,12
50–59 (n = 66)	164,25 ± 5,89 <sup>c,d,e</sup>	71,44 ± 13,14	26,51 ± 4,78 <sup>d,e</sup>	86,54 ± 11,84 <sup>d</sup>	126,68 ± 17,96 <sup>d,e</sup>	77,2 ± 9,3
60–69 (n = 60)	160,32 ± 6,2 <sup>c</sup>	70,69 ± 12,62	27,56 ± 4,94	91,88 ± 12,38	130 ± 17,34 <sup>c</sup>	77,45 ± 8,11
70–79 (n = 62)	158,52 ± 4,62 <sup>c</sup>	74,2 ± 13,61	29,51 ± 5,28	95,86 ± 13,23	136,95 ± 17,3 <sup>c</sup>	80,58 ± 7,66
≥ 80 (n = 38)	154,71 ± 5,88	70,9 ± 13,96	30,42 ± 7,52	92,84 ± 14,07	148,45 ± 18,22	79,89 ± 12,54

p – reikšmė tarp atskirų amžiaus grupių, apskaičiuota taikant LSD kriterijų. SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas; AKS – arterinis kraujo spaudimas.

a – p < 0,05, palyginti su 40–49 metų amžiaus grupe;

b – p < 0,05, palyginti su 50–59 metų amžiaus grupe;

c – p < 0,05, palyginti su 60–69 metų amžiaus grupe;

d – p < 0,05, palyginti su 70–79 metų amžiaus grupe;

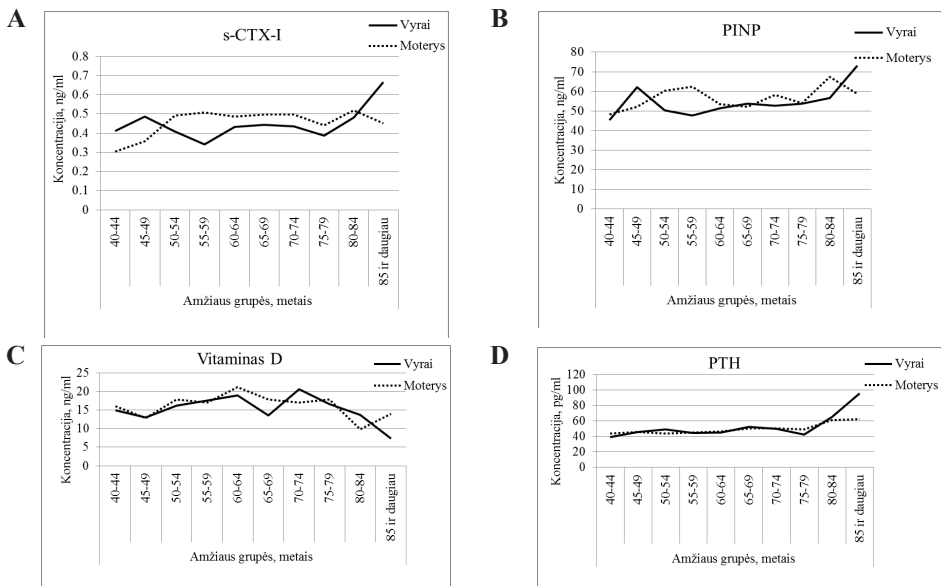
e – p < 0,05, palyginti su 80 metų ir vyresnio amžiaus grupe.

bei vyresnio amžiaus grupėje, moterų didžiausia kūno masė buvo 70–79 amžiaus grupėje, mažiausia – 60–69 metų amžiaus grupėje, reikšmingai skyrėsi tik vyrų amžiaus grupėse. Tiek vyrų, tiek moterų mažiausias KMI nustatytas 40–49 metų amžiaus grupėse. Vyrų 40–49 metų amžiaus grupės KMI reikšmingai skyrėsi nuo 60–69 metų amžiaus grupės, kurioje buvo didžiausias KMI, moterų 40–49 metų amžiaus grupės KMI buvo mažesnis už 70–79 ir 80 metų bei vyresnio amžiaus moterų KMI. Vyrų ir moterų juosmens apimtis taip pat mažiausia buvo 40–49 metų amžiaus grupėse, tačiau vyrų reikšmingai nesiskyrė nuo kitų amžiaus grupių, moterų juosmens apimtis 40–49 metų amžiaus grupėje buvo mažesnė nei 60–69, 70–79 ir 80

metų bei vyresnio amžiaus grupėse. Kaip ir KMI, vyrų ir moterų mažiausias AKS nustatytas 40–49 metų amžiaus grupėje ir sistolinis AKS tiek vyrų, tiek moterų buvo didesnis kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje, tačiau diastolinis AKS reikšmingai didesnis buvo vyrų 50–59 metų amžiaus grupėje, moterų amžiaus grupėse reikšmingai nesiskyrė.

Taigi, moterų ir vyrų kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje ūgis buvo mažesnis, sistolinis AKS didesnis ir, nors tiek vyrų, tiek moterų mažiausias KMI, diastolinis AKS ir juosmens apimtis buvo 40–49 metų grupėje, skirtumas, palyginti su kitomis amžiaus grupėmis, buvo nevienodas.

Norint išanalizuoti KŽ, vitamino D ir PTH koncentracijos kraujyje amžinius ypatumus, tirti asmenys buvo suskirstyti į grupes kas 5 metus. Į 40–44 metų amžiaus grupę buvo įtraukti tik tie asmenys, kurių kaulų mineralų tankis buvo normalus (T-lygmuo buvo –1 ir daugiau). Šią vyrų grupę sudarė aštuoniolika asmenų, o moterų grupėje buvo dvidešimt keturios moterys iki menopauzės. Tirtų vyrų ir moterų kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų, vitamino D ir parathormono koncentracija kraujyje pavaizduota 1 paveiksle.



s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitelopeptidas;  
 PINP – I tipo prokolageno N propeptidas;  
 PTH – parathormonas.

**1 pav.** Kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų (A, B), vitamino D (C) ir parathormono (D) koncentracija kraujyje atskirose amžiaus grupėse



Taikant Fišerio mažiausiai reikšmingo skirtumo kriterijus (LSD), nustatyta, kad vyrų ir moterų 40–44 metų amžiaus grupių s-CTX-I (vyrų  $0,412 \pm 0,146$  ng/ml ir moterų  $0,305 \pm 0,141$  ng/ml), PINP (vyrų  $45,43 \pm 15,87$  ng/ml ir  $48,37 \pm 15$  moterų ng/ml) ir PTH (vyrų  $39,27 \pm 11,73$  pg/ml ir  $43,67 \pm 14,6$  pg/ml moterų) koncentracija buvo mažiausia. Statistinės analizės duomenys parodė, kad tiek vyrų, tiek moterų kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje s-CTX-I, PINP, PTH koncentracija buvo didesnė nei 40–44 metų amžiaus grupės minėtų rodiklių koncentracija. 40–44 metų amžiaus vyrų ir moterų grupių vitamino D koncentracija taip pat skyrėsi nuo vitamino D koncentracijos kitose amžiaus grupėse: mažiausia vyrų vitamino D koncentracija nustatyta 85 metų ir vyresnio amžiaus grupėje ( $7,33 \pm 4,31$  ng/ml), tačiau skirtumas nereikšmingas, didžiausia – 70–74 metų amžiaus grupėje ( $20,65 \pm 12,97$  ng/ml,  $p < 0,04$ ), moterų mažiausia vitamino D koncentracija buvo 80–84 metų amžiaus grupėje ( $9,84 \pm 4,9$  ng/ml,  $p < 0,007$ ), didžiausia – 60–64 metų amžiaus grupėje ( $21,14 \pm 9,75$  ng/ml,  $p < 0,02$ ). Didžiausia vyrų s-CTX-I ( $0,667 \pm 0,39$  ng/ml), PINP ( $73,15 \pm 22,95$  ng/ml), PTH ( $95,6 \pm 74,44$  pg/ml) koncentracija buvo 85 metų ir vyresnio amžiaus grupėje, palyginti su 40–44 metų amžiaus grupe (visų minėtų rodiklių  $p < 0,05$ ). Moterų 80–84 metų amžiaus grupės s-CTX-I ( $0,518 \pm 0,221$  ng/ml), PINP ( $67,43 \pm 26,05$  ng/ml) ir 85 metų bei vyresnio amžiaus moterų grupės PTH ( $62,22 \pm 34,8$  pg/ml) koncentracija buvo didesnė už 40–44 metų amžiaus grupės s-CTX-I, PINP, PTH koncentraciją ( $p < 0,05$ ).

Įvertinus gautus rezultatus, galima teigti, kad 40–45 metų tirtų asmenų grupių, kuriose buvo moterys iki menopauzės ir asmenys su normaliu KMT, buvo mažiausia s-CTX-I, PINP, PTH koncentracija palyginus su kitomis amžiaus grupėmis. Nors vyresnio nei 40–44 metų amžiaus grupės amžiaus grupių s-CTX-I, PINP, PTH koncentracija nebuvo didesnė kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje, tačiau ji nesiekė 40–44 metų amžiaus grupių koncentracijos lygio.

Taip pat buvo palygintos visų tirtų amžiaus grupių vyrų ir moterų kraujo lipidų – bendrojo cholesterolio, DTL, MTL ir trigliceridų – koncentracijos (4 lentelė).

Nustatyta, kad mažiausia vyrų bendrojo cholesterolio, DTL, MTL ir trigliceridų koncentracija buvo 80 metų bei vyresnio amžiaus grupėje. Bendrojo cholesterolio ir MTL koncentracija 40–49, 50–59, 60–69 amžiaus grupių buvo didesnė už 80 metų bei vyresnio amžiaus grupės. DTL koncentracijos tokio skirtumo nebuvo, tačiau trigliceridų koncentracija 50–59 metų amžiaus grupėje buvo didesnė už 60–69, 70–79 ir 80 metų bei vyresnio amžiaus grupės trigliceridų koncentraciją.

Moterų trigliceridų, bendrojo cholesterolio ir MTL mažiausia koncentracija buvo 40–49 metų amžiaus grupėje. Šios amžiaus grupės bendrojo cholesterolio ir MTL koncentracija buvo mažesnė už 50–59, 60–69, 70–79 metų amžiaus grupių. Trigliceridų koncentracijos toks skirtumas nenustatytas, tačiau moterų DTL koncentracija buvo mažesnė 80 ir vyresnio amžiaus grupėje, palyginti su 40–49 ir 50–59 metų amžiaus grupėmis.

**4 lentelė.** Kraujo lipidų koncentracija atskirose amžiaus grupėse

Amžiaus grupės metais (tirtų asmenų skaičius)	Tirtieji rodikliai (vidurkis ± SN)			
	BCh, mmol/l	DTL, mmol/l	MTL, mmol/l	TG, mmol/l
<b>Vyrai</b>				
40–49 (n = 43)	5,56 ± 1,08 <sup>e</sup>	1,45 ± 0,27	3,43 ± 0,93 <sup>e</sup>	1,43 ± 0,67
50–59 (n = 64)	5,7 ± 1,04 <sup>d,e</sup>	1,43 ± 0,31	3,58 ± 1,01 <sup>d,e</sup>	1,59 ± 0,87 <sup>c,d,e</sup>
60–69 (n = 56)	5,76 ± 1,22 <sup>e</sup>	1,47 ± 0,39	3,71 ± 1,1 <sup>d,e</sup>	1,33 ± 0,52
70–79 (n = 46)	5,16 ± 1,16	1,48 ± 0,38	3,14 ± 0,99	1,29 ± 0,86
≥ 80 (n = 32)	4,82 ± 0,72	1,33 ± 0,3	2,97 ± 0,74	1,15 ± 0,41
<b>Moterys</b>				
40–49 (n = 74)	5,36 ± 0,93 <sup>b,c,d</sup>	1,84 ± 0,48 <sup>e</sup>	3,02 ± 0,83 <sup>b,c,d,e</sup>	1,13 ± 0,56
50–59 (n = 66)	6,01 ± 1,27	1,88 ± 0,59 <sup>e</sup>	3,64 ± 1,08	1,29 ± 0,74
60–69 (n = 60)	6,32 ± 1,18	1,68 ± 0,35	4,03 ± 1,05	1,33 ± 0,59
70–79 (n = 62)	5,96 ± 1,17	1,66 ± 0,46	3,78 ± 1,07	1,4 ± 0,68
≥ 80 (n = 38)	5,77 ± 1,17	1,52 ± 0,42	3,65 ± 1,05	1,32 ± 0,44

p – reikšmė tarp atskirų amžiaus grupių, apskaičiuota taikant LSD kriterijų. SN – standartinis nuokrypis; BCh – bendrasis cholesterolis; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; TG – trigliceridai.

a – p < 0,05, palyginti su 40–49 metų amžiaus grupe;

b – p < 0,05, palyginti su 50–59 metų amžiaus grupe;

c – p < 0,05, palyginti su 60–69 metų amžiaus grupe;

d – p < 0,05, palyginti su 70–79 metų amžiaus grupe;

e – p < 0,05, palyginti su 80 metų ir vyresnio amžiaus grupe.

Apibendrinant statistinės analizės rezultatus, galima teigti, kad nustatyta tirtų vyrų ir moterų bendrojo cholesterolio, MTL, DTL ir trigliceridų koncentracija buvo skirtinga priklausomai nuo lyties: vyrų mažiausia kraujo lipidų koncentracija nustatyta vyriausio amžiaus grupėje, moterų – jauniausio amžiaus grupėje, išskyrus DTL koncentraciją. Taip pat vyrų ir moterų kraujo lipidų koncentracija nevienodai skyrėsi amžiaus grupėse.

Taip pat lygintas vyrų ir moterų viso kūno, stuburo bei šlaunikaulio kaklo KMT amžiaus grupėse. Gauti rezultatai pateikti 5 lentelėje.

Lentelėje pateikti duomenys rodo, kad vyrų ir moterų didžiausias viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT buvo 40–49 metų amžiaus grupėje, tos pačios amžiaus grupės moterims nustatytas didžiausias stuburo KMT. Vyrų stuburo KMT didžiausias buvo 70–79 metų amžiaus grupėje, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo kitų amžiaus grupių. Vyrų ir moterų stuburo KMT, moterų viso kūno KMT kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje buvo mažesnis ir mažiausias tiek vyrų, tiek moterų viso kūno bei stuburo KMT nustatytas 80 metų bei vyresnio amžiaus grupėse. Moterų 60–69 ir 70–79 metų amžiaus grupių nustatytas viso kūno, stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT buvo mažesnis, palyginti su 50–59 metų

**5 lentelė.** Atskirų amžiaus grupių vyrų ir moterų viso kūno, stuburo ir šlaunikaulio kaklo kaulų mineralų tankis

Amžiaus grupės metais (tirtų asmenų skaičius)	Tirtieji rodikliai (vidurkis ± SN)		
	Viso kūno KMT, g/cm <sup>2</sup>	Stuburo KMT, g/cm <sup>2</sup>	Šlaunikaulio kaklo KMT, g/cm <sup>2</sup>
<b>Vyrai</b>			
40–49 (n = 43)	1,231 ± 0,142 <sup>e</sup>	1,229 ± 0,211	1,089 ± 0,172 <sup>e</sup>
50–59 (n = 64)	1,21 ± 0,105 <sup>e</sup>	1,242 ± 0,149	1,084 ± 0,135 <sup>e</sup>
60–69 (n = 56)	1,209 ± 0,126 <sup>e</sup>	1,226 ± 0,233	1,064 ± 0,141 <sup>e</sup>
70–79 (n = 46)	1,221 ± 0,158 <sup>e</sup>	1,309 ± 0,256	1,047 ± 0,179 <sup>e</sup>
≥ 80 (n = 32)	1,125 ± 0,121	1,249 ± 0,249	0,904 ± 0,107
<b>Moterys</b>			
40–49 (n = 74)	1,149 ± 0,132 <sup>c,d,e</sup>	1,238 ± 0,181 <sup>b,c,d,e</sup>	1,024 ± 0,183 <sup>c,d,e</sup>
50–59 (n = 66)	1,125 ± 0,105 <sup>c,d,e</sup>	1,157 ± 0,159 <sup>c,d</sup>	1,014 ± 0,137 <sup>c,d,e</sup>
60–69 (n = 60)	1,064 ± 0,118 <sup>d,e</sup>	1,072 ± 0,168	0,908 ± 0,177
70–79 (n = 62)	1,017 ± 0,129	1,079 ± 0,204	0,892 ± 0,147
≥ 80 (n = 38)	0,974 ± 0,161	1,094 ± 0,247	0,873 ± 0,165

p – reikšmė tarp atskirų amžiaus grupių, apskaičiuota taikant LSD kriterijų. SN – standartinis nuokrypis; KMT – kaulų mineralų tankis.

a – p < 0,05, palyginti su 40–49 metų amžiaus grupe;

b – p < 0,05, palyginti su 50–59 metų amžiaus grupe;

c – p < 0,05, palyginti su 60–69 metų amžiaus grupe;

d – p < 0,05, palyginti su 70–79 metų amžiaus grupe;

e – p < 0,05, palyginti su 80 metų ir vyresnio amžiaus grupe.

amžiaus grupe, vyrų tų pačių amžiaus grupių KMT reikšmingai nesiskyrė.

Mūsų tyrimo duomenimis, vyresnio amžiaus grupių moterų ir vyrų viso kūno, stuburo bei šlaunikaulio kaklo KMT yra mažesnis, palyginti su jauniausio amžiaus grupėmis, tačiau vyrų ir moterų KMT amžiaus grupėse skiriasi nevienodai.

Siekiant įvertinti ir tarpusavyje palyginti kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodiklius su kraujo lipidų koncentracijos tyrimais, išanalizuoti abiejų lyčių KŽ ir kaulinio audinio struktūros rodiklių koreliaciniai ryšiai su kraujo lipidų koncentracija. Gauti rezultatai pateikti 6 lentelėje.

Nustatyta, kad vyrų s-CTX-I ir PINP koncentracija silpnai neigiamai siejosi su trigliceridų koncentracija, taip pat su trigliceridų koncentracija buvo susijęs vyrų viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT, tačiau nustatyta koreliacija buvo neigiama. Tokio ryšio su vyrų stuburo KMT nenustatyta. Moterų stuburo KMT buvo susijęs su trigliceridų koncentracija kraujyje ir neigiamai su DTL koncentracija ir nebuvo moterų viso kūno bei šlaunikaulio kaklo KMT koreliacijos su kraujo lipidų koncentracija. Tačiau nustatytas PINP koncentracijos neigiamas

**6 lentelė.** Kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų ir kaulų mineralų tankio koreliacija su kraujo lipidų koncentracija

Kraujo lipidai	s-CTX-I	PINP	Viso kūno KMT	Stuburo KMT	Šlaunikaulio kaklo KMT
<b>Vyrai</b>					
BCh	-0,06	-0,15*	0,06	-0,06	0,12
DTL	0,03	0,03	-0,06	-0,08	-0,06
MTL	-0,02	-0,12	-0,04	-0,08	-0,09
TG	-0,23**	-0,2**	0,16*	0,09	0,19**
<b>Moterys</b>					
BCh	0,08	-0,08	0,02	-0,06	-0,01
DTL	0,01	0,08	-0,08	-0,15*	-0,1
MTL	0,08	-0,09	0,01	-0,04	-0,02
TG	-0,1	-0,13*	0,02	0,12*	0,11

Skaičiuotas Pearson koreliacijos koeficientas. BCh – bendrasis cholesterolis; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; TG – trigliceridai; s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitelopeptidas; PINP – I tipo prokolageno N propeptidas; KMT – kaulų mineralų tankis.

Kintamiesiems s-CTX-I, PINP, DTL ir TG koncentracijai buvo taikyta logaritminė transformacija.

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

ryšys su trigliceridų koncentracija. Moterų s-CTX-I koncentracijos koreliacijos su kraujo lipidų koncentracija nebuvo.

Kadangi nustatyta KMT koreliacija su kraujo lipidų koncentracija vyrų ir moterų grupėje buvo nevienoda, taip pat anksčiau atliktos mūsų tirtų asmenų statistinės analizės duomenys parodė, kad KŽ, kraujo lipidų koncentracija ir KMT skiriasi atskirose amžiaus grupėse, įvertinome kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodiklių statistinius ryšius su kraujo lipidais amžiaus grupėse (7 lentelė).

Iš lentelės duomenų matyti, kad vyrų 40–49 metų amžiaus grupės s-CTX-I koncentracija silpnai ir PINP koncentracija vidutiniškai stipriai buvo susijusi su DTL koncentracija bei PINP koncentracija vidutiniškai stipriai neigiamai susijusi su trigliceridų koncentracija kraujyje. Tokio pat amžiaus moterų grupės s-CTX-I ir PINP koncentracija su kraujo lipidų koncentracija nebuvo susijusi, tačiau nustatyta moterų viso kūno, stuburo ir šlaunikaulio KMT silpna koreliacija su trigliceridų koncentracija ir silpna neigiama koreliacija su DTL koncentracija. Vyrų 40–49 metų amžiaus grupės KMT tokio ryšio nebuvo. Vyrų 50–59 metų amžiaus grupėje stuburo KMT buvo silpnai neigiamai susijęs su MTL koncentracija, šlaunikaulio kaklo KMT su DTL koncentracija ir silpna teigiama šlaunikaulio kaklo KMT koreliacija nustatyta su trigliceridų koncentracija. Tokio pat amžiaus moterų šlaunikaulio kaklo KMT taip pat silpnai siejosi su trigliceridų koncentracija ir neigiamai su DTL koncentracija, tačiau, skirtingai nei vyrų, moterų 50–59 metų amžiaus grupės šlaunikaulio KMT buvo silpnai susijęs ir su MTL koncentracija. Moterų stuburo

**7 lentelė.** Kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų ir kaulų mineralų tankio koreliacija su kraujo lipidų koncentracija atskirose amžiaus grupėse

Tirtieji rodikliai	Vyrų					Moterys				
	s-CTX-I	PINP	Viso kūno KMT	Stuburo KMT	Šlaunikaulio kaklo KMT	s-CTX-I	PINP	Viso kūno KMT	Stuburo KMT	Šlaunikaulio kaklo KMT
<b>40–49 (n = 43)</b>						<b>40–49 (n = 74)</b>				
BCh	0,11	-0,01	0,02	-0,04	0,08	-0,18	-0,12	-0,05	0,06	-0,11
DTL	0,3*	0,44**	-0,2	-0,16	-0,25	0,12	-0,03	-0,3**	-0,24*	-0,24*
MTL	0,07	-0,02	0,1	-0,01	0,14	-0,22	-0,12	0,01	0,13	-0,13
TG	-0,2	-0,4**	0,09	0,02	0,13	-0,14	-0,01	0,24*	0,24*	0,36**
<b>50–59 (n = 64)</b>						<b>50–59 (n = 66)</b>				
BCh	0,02	0,05	-0,12	-0,19	0,05	-0,11	-0,24	0,26*	0,08	0,22
DTL	0,08	0,03	-0,2	-0,02	-0,26*	0,16	0,21	-0,35**	-0,15	-0,33**
MTL	0,06	0,11	-0,13	-0,29*	0,04	-0,11	-0,3*	0,27*	-0,09	0,26*
TG	-0,11	-0,11	0,23	0,22	0,29*	-0,08	-0,09	0,19	0,15	0,31*
<b>60–69 (n = 56)</b>						<b>60–69 (n = 60)</b>				
BCh	-0,1	-0,25	0,07	0,08	0,04	0,08	-0,24	-0,05	-0,04	-0,02
DTL	-0,04	0,12	0,24	0,31*	0,18*	0,1	0,31*	-0,11	-0,27*	-0,18
MTL	0,01	-0,23	-0,01	-0,02	-0,05	0,06	-0,3	0,02	0,01	0,05
TG	-0,45**	-0,38**	0,07	-0,01	0,2	-0,13	-0,39**	-0,09	0,14	0,01
<b>70–79 (n = 46)</b>						<b>70–79 (n = 62)</b>				
BCh	-0,03	-0,14	0,08	-0,05	-0,01	0,16	-0,08	0,16	0,02	0,19
DTL	0,02	-0,09	-0,19	-0,38*	-0,16	-0,1	0,04	-0,23	-0,3*	-0,2
MTL	-0,05	-0,13	0,13	0,04	0,03	0,09	-0,11	0,19	0,11	0,25
TG	-0,23	-0,15	0,06	0,1	-0,01	-0,33**	-0,24	0,08	0,23	0,14
<b>≥ 80 (n = 32)</b>						<b>≥ 80 (n = 38)</b>				
BCh	-0,17	-0,36*	-0,03	-0,11	-0,14	0,16	0,38*	0,09	-0,03	-0,03
DTL	-0,12	-0,28	-0,26	-0,22	-0,17	-0,06	0,07	-0,09	-0,18	-0,11
MTL	-0,1	-0,26	-0,05	-0,05	-0,17	0,24	0,4*	0,14	0,02	0,05
TG	-0,02	0,17	0,46**	0,15	0,35	-0,13	-0,07	0,1	0,19	-0,09

Skaičiuotas Pearson koreliacijos koeficientas. BCh – bendrasis cholesterolis; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; TG – trigliceridai; s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitelopeptidas; PINP – I tipo prokolageno N propeptidas; KMT – kaulų mineralų tankis.

Kintamiesiems s-CTX-I, PINP, DTL ir TG koncentracijai buvo taikyta logaritminė transformacija.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

KMT tokių ryšių nenustatyta, tačiau buvo silpna 50–59 metų amžiaus grupės moterų viso kūno KMT koreliacija su bendrojo cholesterolio ir MTL koncentracija bei silpna neigiamą koreliacija su DTL koncentracija. Neigiamas MTL koncentracijos ryšys su PINP nustatytas moterų 50–59 metų amžiaus grupėje, tačiau šio amžiaus grupės nei moterų, nei vyrų s-CTX-I koncentracija nebuvo susijusi su kraujo lipidų koncentracija. Vyrų 50–59 metų amžiaus grupėje taip pat ne-

nustatytas lipidų koncentracijos ryšys su PINP koncentracija. 60–69 metų amžiaus grupės vyrų vidutiniškai stiprus neigiamas ryšys buvo s-CTX-I koncentracijos su trigliceridų koncentracija ir silpnas neigiamas – PINP koncentracijos su trigliceridų koncentracija. Tokia pati PINP koncentracijos ir trigliceridų koreliacija nustatyta moterų 60–69 metų amžiaus grupėje, tačiau šios grupės moterų s-CTX-I koncentracija nebuvo susijusi su kraujo lipidų koncentracija. Tiek vyrų, tiek moterų 60–69 metų amžiaus grupių viso kūno KMT nesisiejo su kraujo lipidų koncentracija kraujyje, šio amžiaus moterų ir šlaunikaulio kaklo KMT nebuvo susijęs su kraujo lipidų koncentracija, tačiau nustatytas moterų stuburo KMT silpnas neigiamas ryšys su DTL bei vyrų stuburo KMT silpnas teigiamas ryšys su DTL koncentracija. Vyrų šlaunikaulio kaklo KMT taip pat labai silpnai siejosi su DTL koncentracija. Tiek vyrų, tiek moterų 70–79 metų amžiaus grupėje nustatyta silpna neigiama stuburo KMT koreliacija su DTL koncentracija ir nei vyrų, nei šio amžiaus grupės moterų viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT nesisiejo su kraujo lipidų koncentracija. 70–79 metų amžiaus abiejų lyčių grupių PINP koncentracija nebuvo susijusi su bendrojo cholesterolio, MTL, DTL ar trigliceridų koncentracija, tačiau moterų s-CTX-I buvo silpnai neigiamai susijusi su trigliceridais. Vyrų 70–79 metų amžiaus grupės s-CTX-I koncentracijos toks ryšys nenustatytas. Nei vyrų, nei moterų s-CTX-I koncentracijos su kraujo lipidais koreliacijos nebuvo 80 metų ir vyresnio amžiaus grupėje. Šio amžiaus grupėje bendrojo cholesterolio koncentracija silpnai siejosi su moterų PINP koncentracija ir silpnai neigiamai su vyrų PINP koncentracija. Moterų PINP koncentracija taip pat buvo vidutiniškai stipriai susijusi su MTL koncentracija kraujyje. Abiejų lyčių 80 metų ir vyresnio amžiaus grupių stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT bei moterų viso kūno KMT koreliacijos su kraujo lipidų koncentracija nebuvo, tačiau nustatytas vyrų viso kūno KMT vidutinio stiprumo ryšys su trigliceridų koncentracija.

Taigi, įvertinus KŽ ir KMT ryšius su kraujo lipidų koncentracija kraujyje, nustatyta skirtinga vyrų ir moterų KMT koreliacija, kuri skyrėsi ir amžiaus grupėse. Tai paskatino išanalizuoti kraujo lipidų koncentraciją atskirose tiriamų asmenų grupėse, priklausomai nuo T-lygmens. Gauti rezultatai pateikti 8 lentelėje.

Nustatyta, kad vyrų bendrojo cholesterolio ir DTL koncentracija kiekvienoje mažesnio KMT grupėje buvo didesnė, MTL koncentracija – mažesnė, moterų DTL koncentracija kiekvienoje mažesnio KMT grupėje buvo mažesnė, MTL koncentracija – didesnė, tačiau tiek vyrų, tiek moterų grupių šie skirtumai nereikšmingi. Trigliceridų koncentracija tiek vyrų, tiek moterų taip pat reikšmingai nesiskyrė KMT grupėse. Tačiau vyrų ir moterų normalaus KMT grupės s-CTX-I koncentracija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė nei mažo ir labai mažo KMT grupių. Taip pat moterų, kurių KMT buvo normalus, PINP koncentracija statistiškai reikšmingai mažesnė nei mažo KMT grupės. Kadangi kraujo lipidų koncentracija nesiskyrė centrinių skeleto sričių KMT grupėse, ieškant stuburo, šlaunikaulio ir viso skeleto KMT ryšio su kraujo lipidų koncentracija atskirose KMT T-lygmens grupėse, buvo atlikta koreliacinė analizė. Jos rezultatai pateikti 9 lentelėje.

**8 lentelė.** Kraujo lipidų koncentracijos ir kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų koncentracijos kraujyje vidurkių skirtumai atskirose T-lygmenų grupėse

Kraujo lipidai, jų matavimo vienetai	Vyrų grupės pagal T-lygmenį, T				Moterų grupės pagal T-lygmenį, T			
	T ≥ -1 (n = 151)	-2,5 < T < -1 (n = 72)	T ≤ -2,5 (n = 18)	P	T ≥ -1 (n = 156)	-2,5 < T < -1 (n = 110)	T ≤ -2,5 (n = 34)	P
BCh, mmol/l	5,52±1,11	5,35±1,2	5,49±0,86	0,569	5,8±1,14	5,94±1,25	5,94±1,12	0,611
DTL, mmol/l	1,43±0,32	1,44±0,36	1,53±0,34	0,457	1,75±0,51	1,73±0,47	1,72±0,4	0,957
MTL, mmol/l	3,45±1,01	3,37±1,1	3,36±0,66	0,83	3,52±1,05	3,68±1,03	3,66±1,08	0,405
TG, mmol/l	1,45±0,73	1,26±0,66	1,3±0,81	0,16	1,29±0,65	1,29±0,6	1,23±0,61	0,976
s-CTX-I, ng/ml	0,4±0,189	0,475±0,213	0,504±0,223	0,01	0,405±0,19	0,513±0,238	0,508±0,284	<0,001
PINP, ng/ml	50,71±26,28	55,91±20,97	62,45±24,94	0,088	53,93±21,02	60,8±23,54	57,93±30,23	0,058

p – reikšmė, apskaičiuota ANOVA metodu; p – reikšmė tarp atskirų KMT grupių apskaičiuota taikant LSD kriterijų. BCh – bendrasis cholesterolis; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; TG – trigliceridai; s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitelo-peptidas; PINP – I tipo prokolageno N propeptidas.

**9 lentelė.** Vyrų ir moterų kaulų mineralų tankio koreliacija su kraujo lipidų koncentracija skirtingose kaulų mineralų tankio grupėse

Kraujo lipidai	Vyrų KMT			Moterų KMT		
	Viso kūno	Stuburo	Šlaunikaulio kaklo	Viso kūno	Stuburo	Šlaunikaulio kaklo
<b>Normalus KMT (T-lygmuo ≥ -1)</b>						
BCh	0,02	-0,14	0,04	0,07	-0,01	0,11
DTL	-0,04	-0,1	-0,06	-0,24**	-0,23**	-0,22**
MTL	0,03	-0,16*	0,04	0,08	0,03	0,12
TG	0,04	-0,01	0,04	0,1	0,11	0,27**
<b>Mažas KMT (-2,5 &lt; T-lygmuo &lt; -1)</b>						
BCh	0,1	-0,07	0,24*	0,02	-0,08	-0,11
DTL	-0,03	0,08	-0,11	0,09	-0,22*	-0,03
MTL	0,08	-0,07	0,23	-0,02	-0,02	-0,1
TG	0,25*	-0,04	0,29*	-0,21*	0,26**	-0,11
<b>Labai mažas KMT (T-lygmuo ≤ -2,5)</b>						
BCh	-0,14	-0,05	0,61**	0,32	-0,04	0,12
DTL	-0,09	-0,38	0,35	-0,12	-0,26	-0,08
MTL	-0,29	0,15	0,25	0,33	-0,01	0,11
TG	0,11	-0,07	0,72**	0,15	0,09	0,11

Skaičiuotas Pearson koreliacijos koeficientas. \*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

KMT – kaulų mineralų tankis; BCh – bendrasis cholesterolis; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; TG – trigliceridai.

Nustatyta, kad vyrų normalaus KMT grupėje stuburo KMT labai silpnai neigiamai siejosi su MTL koncentracija, moterų normalaus KMT grupėje stuburo KMT silpnai neigiamai siejosi su DTL koncentracija, taip pat moterų viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT buvo silpnai neigiamai susijęs su DTL koncentracija. Moterų su normaliu KMT grupėje šlaunikaulio kaklo KMT silpna koreliacija nustatyta su trigliceridų koncentracija. Vyrų su normaliu KMT grupėje viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT nebuvo susijęs su kraujo lipidų koncentracija. Tačiau nustatyta mažo KMT vyrų grupės viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT silpna koreliacija su trigliceridų koncentracija ir šlaunikaulio kaklo KMT silpna koreliacija su bendrojo cholesterolio koncentracija. Mažo KMT moterų grupėje šlaunikaulio kaklo KMT tokio ryšio su kraujo lipidų koncentracija nebuvo, tačiau, kaip ir vyrų grupės, moterų stuburo KMT buvo silpnai teigiamai susijęs su trigliceridų koncentracija ir, priešingai nei vyrų, nustatyta silpna neigiama moterų viso kūno KMT sąsaja su trigliceridų koncentracija. Mažo KMT moterų grupėje stuburo KMT taip pat silpnai neigiamai siejosi su DTL koncentracija. Labai mažo KMT tiek vyrų, tiek moterų grupėse viso kūno ir stuburo KMT bei moterų šlaunikaulio kaklo KMT nebuvo susiję su kraujo lipidų koncentracija, tačiau nustatyta tos pačios KMT grupės vyrų šlaunikaulio kaklo KMT vidutinio stiprumo koreliacija su bendrojo cholesterolio ir labai stipri su trigliceridų koncentracija kraujyje.

#### **4.3. Kaulinio audinio apykaitą ir struktūrą atspindinčių parametrų ryšys su metaboliniu sindromu bei jo komponentėmis**

Buvo išanalizuoti vyrų ir moterų NCEP ATP III kriterijus atitinkančio metabolinio sindromo komponentių ir KŽ bei kaulinio audinio struktūros rodiklių skirtumai, esant metaboliniam sindromui ir jo nesant. Metabolinis sindromas nustatytas 119 tirtų asmenų (21,9 proc. visų tirtų asmenų). Padidėjusi juosmens apimtis buvo 338 (62,4 proc.) tirtų asmenų, padidėjęs AKS nustatytas 355 (65,6 proc.) asmenims, hiperglikemija – 63 (11,6 proc.), hipertrigliceridemija – 108 (19,9 proc.), o sumažėjusi DTL koncentracija nustatyta 54 (9,9 proc.) tirtiems asmenims. Metabolinio sindromo ir atskirų jo komponentių dažnumas tirtose abiejų lyčių grupėse pateiktas 10 lentelėje.

Nustatyta, kad metabolinis sindromas, padidėjusi juosmens apimtis, padidėjęs AKS ir hiperglikemija dažniau buvo vyrų grupėje. Hipertrigliceridemijos dažnis vyrų ir moterų grupėse nesiskyrė, o sumažėjusi DLT koncentracija statistiškai reikšmingai dažniau pasitaikė moterų grupėje. Pastebėta, kad 59 (24,5 proc.) vyrai turėjo vieną metabolinio sindromo komponentę, 101 (41,9 proc.) vyras – dvi metabolinio sindromo komponentes, 49 (20,3 proc.) – tris, 17 (7,1 proc.) vyrų turėjo keturias ir daugiau metabolinio sindromo komponentes ir 15 (6,2 proc.) – neturėjo nei vienos metabolinio sindromo komponentės. 81 (27 proc.) moteris turėjo vieną metabolinio sindromo komponentę, 90 (30 proc.) moterų – dvi metabolinio sindromo komponentes, 37 (12,3 proc.) – tris, 16 (5,3 proc.) moterų turėjo keturias ir daugiau



**10 lentelė.** Metabolinio sindromo ir jo komponentių dažnumas tirtų vyrų ir moterų grupėse

Rodikliai	Vyrų skaičius (proc.)	Moterų skaičius (proc.)	p
Metabolinis sindromas	66 (27,4)	53 (17,7)	0,009
Metabolinio sindromo komponentės:			
Padidėjusi juosmens apimtis (vyrų > 102 cm, moterų > 88 cm)	187 (77,6)	151 (50,3)	< 0,0001
Padidėjęs AKS (sistolinis $\geq$ 130 mm Hg arba diastolinis $\geq$ 85 mm Hg)	181 (75,1)	174 (58)	< 0,0001
Hiperглиkemija (gliukozė $\geq$ 6,1 mmol/l)	38 (15,8)	25 (8,3)	0,01
Hipertrigliceridemija (TG $\geq$ 1,7 mmol/l)	56 (23,2)	52 (17,3)	0,104
Sumažėjusi DTL koncentracija (vyrų < 1,03 mmol/l, moterų < 1,29 mmol/l)	19 (7,3)	35 (11,7)	0,079

p – reikšmė, apskaičiuota  $\chi^2$  testu.

AKS – arterinis kraujo spaudimas; TG – trigliceridai; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

metabolinio sindromo komponentes, 76 (25,4 proc.) – neturėjo nei vienos metabolinio sindromo komponentės.

Buvo palyginti tirtųjų grupių vyrų s-CTX-I, PINP koncentracijos ir viso kūno, stuburo bei šlaunikaulio kaklo KMT rodmenys, esant metaboliniam sindromui ir jo nesant. Statistinės analizės rezultatai pateikti 11 lentelėje.

**11 lentelė.** Kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų ir kaulų mineralų tankio vidurkių skirtumai esant metaboliniam sindromui

Tirtieji rodikliai, jų matavimo vienetai	Vyrai			Moterys		
	Yra metabolinis sindromas (n = 66)	Nėra metaboli- nio sindromo (n = 175)	p	Yra metabolinis sindromas (n = 53)	Nėra metabolinio sindromo (n = 247)	p
s-CTX-I, ng/ml	0,371 $\pm$ 0,208	0,452 $\pm$ 0,196	0,005	0,418 $\pm$ 0,225	0,464 $\pm$ 0,226	0,173
PINP, ng/ml	46,35 $\pm$ 22,88	55,7 $\pm$ 25,17	0,009	54,48 $\pm$ 22,74	57,42 $\pm$ 23,41	0,403
Viso kūno KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,246 $\pm$ 0,139	1,189 $\pm$ 0,128	0,003	1,096 $\pm$ 0,162	1,074 $\pm$ 0,136	0,289
Stuburo KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,315 $\pm$ 0,242	1,225 $\pm$ 0,203	0,004	1,23 $\pm$ 0,214	1,116 $\pm$ 0,189	< 0,001
Šlaunikaulio kak- lo KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,118 $\pm$ 0,162	1,023 $\pm$ 0,151	< 0,001	1,004 $\pm$ 0,197	0,941 $\pm$ 0,167	0,034

p – reikšmė, apskaičiuota Stjudento t testu.

s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitopeptidas; PINP – I tipo prokolageno N propeptidas; KMT – kaulų mineralų tankis

Metabolinį sindromą turinčių vyrų s-CTX-I ir PINP koncentracija buvo mažesnė nei metabolinio sindromo neturinčių vyrų, o viso kūno, stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT didesnis buvo metabolinio sindromo vyrų grupėje. Metabolinį sindromą turinčių moterų s-CTX-I ir PINP koncentracija taip pat buvo mažesnė negu metabolinio sindromo neturinčių moterų, tačiau statistiškai nereikšmingai. Metabolinį sindromą turinčių moterų stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT buvo didesnis, palyginti su metabolinio sindromo neturinčių moterų atitinkamos srities KMT.

Kadangi, skirtingai nuo vyrų, metabolinį sindromą turinčių ar jo neturinčių moterų amžius statistiškai reikšmingai skyrėsi (metabolinį sindromą turinčių moterų vidutinis amžius buvo  $67,49 \pm 13,23$  m., o neturinčių –  $60,43 \pm 13$  m.;  $p < 0,0001$ ), atlikus kovariacinę analizę buvo įvertinti moterų s-CTX-I, PINP koncentracijos ir viso kūno, stuburo bei šlaunikaulio kaklo KMT skirtumai esant metaboliniam sindromui ir jo nesant, atmetus amžiaus įtaką (12 lentelė).

**12 lentelė.** Metabolinį sindromą turinčių ir jo neturinčių moterų s-CTX-I, PINP koncentracijos ir viso kūno, stuburo bei šlaunikaulio kaklo kaulų mineralų tankio vidurkiai, atmetus amžiaus įtaką

<b>Tirtieji rodikliai, jų matavimo vienetai</b>	<b>Yra metabolinis sindromas (n = 53)</b>	<b>Nėra metabolinio sindromo (n = 247)</b>	<b>p</b>
s-CTX-I, ng/ml	0,4	0,47	0,039
PINP, ng/ml	53,41	57,65	0,238
Viso kūno KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,13	1,07	0,002
Stuburo KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,26	1,11	< 0,0001
Šlaunikaulio kaklo KMT, g/cm <sup>2</sup>	1	0,94	< 0,0001

Vidurkiai pakoreguoti atsižvelgus į vidutinį amžių, kuris buvo 61,68 metų. p – reikšmė, apskaičiuota ANCOVA.

s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitelopeptidas; PINP – I tipo prokolageno N propeptidas; KMT – kaulų mineralų tankis.

Nustatyta, kad esant metaboliniam sindromui moterų s-CTX-I koncentracija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė, o viso kūno, stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT didesnis, palyginti su metabolinio sindromo neturinčių moterų grupe.

Ieškota metabolinį sindromą turinčių vyrų ir moterų s-CTX-I, PINP koncentracijos ir viso kūno, stuburo bei šlaunikaulio kaklo KMT skirtumų atskirose amžiaus grupėse. Statistinės analizės rezultatai pateikti 13 lentelėje.

Palyginus įvairaus amžiaus metabolinio sindromo grupių vyrų duomenis, statistiškai reikšmingų s-CTX-I, PINP koncentracijos ir viso kūno, stuburo bei šlaunikaulio kaklo KMT skirtumų nenustatyta. Metabolinį sindromą turinčių moterų mažiausia s-CTX-I koncentracija

**13 lentelė.** Turinčių metabolinį sindromą vyrų ir moterų s-CTX-I, PINP koncentracijos ir viso kūno, stuburo bei šlaunikaulio kaklo kaulų mineralų tankio vidurkiai atskirose amžiaus grupėse

Amžiaus grupės metais	Tirtieji rodikliai (vidurkis ± SN)				
	s-CTX-I, ng/ml	PINP, ng/ml	Viso kūno KMT, g/cm <sup>2</sup>	Stuburo KMT, g/cm <sup>2</sup>	Šlaunikaulio kaklo KMT, g/cm <sup>2</sup>
<b>Metabolinį sindromą turintys vyrai (n = 66)</b>					
40–49	0,401 ± 0,213	42,24 ± 13,42	1,259 ± 0,158	1,279 ± 0,2	1,153 ± 0,187
50–59	0,307 ± 0,138	41,78 ± 15,58	1,248 ± 0,097	1,314 ± 0,147	1,149 ± 0,12
60–69	0,347 ± 0,189	43,71 ± 15,49	1,212 ± 0,128	1,249 ± 0,232	1,126 ± 0,156
70–79	0,407 ± 0,299	54,66 ± 39,55	1,297 ± 0,19	1,401 ± 0,35	1,115 ± 0,202
≥ 80	0,472 ± 0,163	54,46 ± 18,77	1,182 ± 0,091	1,341 ± 0,289	0,963 ± 0,055
p	0,371	0,407	0,378	0,539	0,098
<b>Metabolinį sindromą turinčios moterys (n = 53)</b>					
40–49	0,262 ± 0,077	56,91 ± 27,88	1,286 ± 0,109 <sup>d,e</sup>	1,396 ± 0,191 <sup>c</sup>	1,238 ± 0,163 <sup>c,d,e</sup>
50–59	0,413 ± 0,279	54,27 ± 25,39	1,226 ± 0,049 <sup>d,e</sup>	1,351 ± 0,116	1,152 ± 0,069 <sup>d,e</sup>
60–69	0,427 ± 0,181	47,09 ± 15,07	1,103 ± 0,149	1,209 ± 0,172 <sup>a</sup>	0,975 ± 0,172
70–79	0,439 ± 0,282	51,68 ± 14,45	1,025 ± 0,118	1,148 ± 0,236	0,946 ± 0,164
≥80	0,459 ± 0,17	62,03 ± 30,97	1,003 ± 0,169	1,185 ± 0,22	0,899 ± 0,195
p	0,488	0,626	< 0,0001	0,043	< 0,0001

p – reikšmė, apskaičiuota ANOVA metodu; ieškant skirtumų tarp atskirų amžiaus grupių taikytas LSD kriterijus.

s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitolepeptidas; PINP – I tipo prokolageno N propeptidas; KMT – kaulų mineralų tankis.

- a – p<0,05, palyginti su 40–49 metų amžiaus grupe;
- b – p<0,05, palyginti su 50–59 metų amžiaus grupe;
- c – p<0,05, palyginti su 60–69 metų amžiaus grupe;
- d – p<0,05, palyginti su 70–79 metų amžiaus grupe;
- e – p<0,05, palyginti su 80 metų ir vyresnio amžiaus grupe.

buvo 40–49 metų amžiaus grupėje, didžiausia – 80 metų ir vyresnių moterų, bet skirtumai statistiškai nereikšmingai. Reikšmingo PINP koncentracijos skirtumo tarp amžiaus grupių taip pat nebuvo. Metabolinį sindromą turinčių moterų viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT buvo didžiausias 40–49 metų amžiaus grupėje, mažiausias – 80 metų ir vyresnio amžiaus grupėje. Kiekvienoje vyresnio amžiaus grupėje KMT buvo mažesnis, bet 40–49 ir 50–59 metų moterų viso kūno KMT buvo statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su 70–79 metų ir 80 metų bei vyresnių moterų grupėmis. 40–59 metų metabolinį sindromą turinčių moterų šlaunikaulio kaklo KMT buvo statistiškai reikšmingai didesnis už 60–69, 70–79 metų ir 80 metų bei vyresnių moterų grupių, taip pat 40–49 metų moterų grupės šlaunikaulio kaklo KMT buvo didesnis už 60–69 metų moterų KMT.

Kaulų mineralų tankio T-lygmens pasiskirstymas vyrų ir moterų grupėse, esant metaboliniam sindromui ir jo nesant, pateiktas 14 lentelėje.

**14 lentelė.** Vyrų ir moterų grupių kaulų mineralų tankio T-lygmuo, esant metaboliniam sindromui

Tirtoji sritis, T-lygmuo	Vyrų skaičius (proc.)			Moterų skaičius (proc.)		
	Metabolinis sindromas yra	Metabolinio sindromo nėra	p	Metabolinis sindromas yra	Metabolinio sindromo nėra	p
Stuburo arba šlaunikaulio kaklo						
T-lygmuo $\geq -1$	48 (72,7)	103 (58,9)	0,023	29 (54,7)	127 (51,4)	0,151
$-2,5 < \text{T-lygmuo} < -1$	15 (22,7)	57 (32,6)	0,137	20 (37,7)	90 (36,4)	0,394
T-lygmuo $\leq -2,5$	3 (4,5)	15 (8,6)	0,412	4 (7,5)	30 (12,1)	0,474
Stuburo						
T-lygmuo $\geq -1$	54 (81,8)	131 (74,9)	0,254	39 (73,6)	147 (59,5)	0,056
$-2,5 < \text{T-lygmuo} < -1$	10 (15,2)	36 (20,6)	0,34	10 (18,9)	74 (30)	0,103
T-lygmuo $\leq -2,5$	2 (3)	8 (4,6)	0,732	4 (7,5)	26 (10,5)	0,621
Šlaunikaulio kaklo						
T-lygmuo $\geq -1$	56 (84,8)	118 (67,4)	0,007	37 (69,8)	172 (69,6)	0,98
$-2,5 < \text{T-lygmuo} < -1$	9 (13,6)	49 (28)	0,02	15 (28,3)	65 (26,3)	0,736
T-lygmuo $\leq -2,5$	1 (1,5)	8 (4,6)	0,451	1 (1,9)	10 (4)	0,696

p – reikšmė, apskaičiuota ANOVA metodu.

Nustatyta, kad vyrų centrinių skeleto sričių ir šlaunikaulio kaklo KMT T-lygmuo  $-1$  SN ir didesnis buvo reikšmingai dažniau esant metaboliniam sindromui nei jo nesant, tačiau vyrų šlaunikaulio kaklo KMT T-lygmuo tarp  $-1$  ir  $-2,5$  dažniau nustatytas nesant metabolinio sindromo nei jam esant. Tokio skirtumo nebuvo palyginus moterų KMT esant metaboliniam sindromui ir jo nesant.

Buvo palyginti abiejų lyčių asmenų, esant skirtingam metabolinio sindromo komponentių skaičiui, KŽ ir KMT rodmenys (15 lentelė).

Esant keturioms ir daugiau metabolinio sindromo komponentių, vyrų s-CTX-I koncentracija buvo mažiausia ir statistiškai reikšmingai skyrėsi, nei esant vienai metabolinio sindromo komponentei ( $p \leq 0,0001$ ) ir dviem metabolinio sindromo komponentėms ( $p = 0,01$ ). PINP koncentracijos skirtumo grupėse priklausomai nuo metabolinio sindromo komponentių skaičiaus nenustatyta. Metabolinį sindromą turinčių vyrų viso kūno, stuburo, šlaunikaulio kaklo KMT buvo didesnis kiekvienoje didesnio skaičiaus metabolinio sindromo komponentių grupėje. Vyrų viso kūno KMT mažiausias buvo, esant vienai metabolinio sindromo komponentei, šių vyrų viso kūno KMT buvo statistiškai reikšmingai  $0,052 \text{ g/cm}^2$  mažesnis, nei esant trimis metabolinio sindromo komponentėms ( $p = 0,044$ ), ir  $0,083 \text{ g/cm}^2$  mažesnis,

**15 lentelė.** s-CTX-I, PINP koncentracijos ir viso kūno, stuburo bei šlaunikaulio kaklo kaulų mineralų tankio vidurkių skirtumai atskirose metabolinio sindromo komponentių skaičiaus grupėse

Tirtieji rodikliai, jų matavimo vienetai	1 metabolinio sindromo komponentė	2 metabolinio sindromo komponentės	3 metabolinio sindromo komponentės	4 ir daugiau metabolinio sindromo komponentės	p
	Vyrai (n = 59)	Vyrai (n = 101)	Vyrai (n = 49)	Vyrai (n = 17)	
s-CTX-I, ng/ml	0,489 ± 0,206 <sup>d</sup>	0,431 ± 0,186 <sup>d</sup>	0,397 ± 0,208	0,297 ± 0,194	0,003
PINP, ng/ml	56,02 ± 23,60	55,23 ± 26,74	47,41 ± 24,61	43,32 ± 17,25	0,085
Viso kūno KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,186 ± 0,126 <sup>c,d</sup>	1,199 ± 0,130	1,238 ± 0,143	1,269 ± 0,128	0,044
Stuburo KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,228 ± 0,207 <sup>d</sup>	1,245 ± 0,199	1,303 ± 0,231	1,350 ± 0,278	0,082
Šlaunikaulio kaklo KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,018 ± 0,161 <sup>c,d</sup>	1,032 ± 0,140 <sup>c,d</sup>	1,110 ± 0,170	1,142 ± 0,140	0,001
	Moterys (n = 81)	Moterys (n = 90)	Moterys (n = 37)	Moterys (n = 16)	P
s-CTX-I, ng/ml	0,521 ± 0,261 <sup>b,d</sup>	0,431 ± 0,189	0,433 ± 0,206	0,383 ± 0,268	0,021
PINP, ng/ml	59,26 ± 22,97	54,54 ± 20,45	56,94 ± 25,66	48,76 ± 12,79	0,266
Viso kūno KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,061 ± 0,154	1,081 ± 0,136	1,082 ± 0,161	1,129 ± 166	0,403
Stuburo KMT, g/cm <sup>2</sup>	1,085 ± 0,195 <sup>c,d</sup>	1,137 ± 0,207	1,211 ± 0,222	1,273 ± 0,192	0,001
Šlaunikaulio kaklo KMT, g/cm <sup>2</sup>	0,932 ± 0,138	0,954 ± 0,172	0,991 ± 0,198	1,034 ± 0,197	0,085

p – reikšmė, apskaičiuota ANOVA metodu. s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitelopeptidas; PINP – I tipo prokolageno N propeptidas; KMT – kaulų mineralų tankis.

a – p<0,05, palyginti su 1 metabolinio sindromo komponentės grupe;

b – p<0,05, palyginti su 2 metabolinio sindromo komponentių grupe;

c – p<0,05, palyginti su 3 metabolinio sindromo komponentių grupe;

d – p<0,05, palyginti su 4 ir daugiau metabolinio sindromo komponentių grupe.

nei esant keturioms ir daugiau metabolinio sindromo komponentių (p = 0,023). Vyrų stuburo KMT mažiausias buvo, esant vienai metabolinio sindromo komponentei, ir 0,123 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, nei esant keturioms ir daugiau metabolinio sindromo komponentių (p = 0,039). Vyrų šlaunikaulio KMT mažiausias buvo, esant vienai metabolinio sindromo komponentei, šių vyrų šlaunikaulio KMT buvo statistiškai reikšmingai 0,091 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, nei esant trimis metabolinio sindromo komponentėms (p = 0,002), ir 0,123 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, nei esant keturioms ir daugiau metabolinio sindromo komponentių (p = 0,004). Esant dviem metabolinio sindromo komponentėms, vyrų šlaunikaulio KMT buvo statistiškai reikšmingai 0,077 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, nei esant trimis metabolinio sindromo komponentėms (p = 0,004), ir 0,11 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, nei esant keturioms ir daugiau metabolinio sindromo komponentių (p = 0,007).

Moterų PINP koncentracijos ir viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT statistiškai reikšmingų skirtumų grupėse pagal metabolinio sindromo komponentių skaičių nestebėta. Esant vienai metabolinio sindromo komponentei, moterų s-CTX-I koncentracija buvo didžiausia ir statistiškai reikšmingai skyrėsi, nei esant dviem ( $p = 0,01$ ), trimis ( $p = 0,049$ ) ar keturioms ir daugiau metabolinio sindromo komponentių ( $p = 0,026$ ). Moterų stuburo KMT buvo mažiausias, esant vienai metabolinio sindromo komponentei, šių moterų stuburo KMT buvo  $0,127 \text{ g/cm}^2$  mažesnis, nei esant trimis metabolinio sindromo komponentėms ( $p = 0,002$ ), ir  $0,188 \text{ g/cm}^2$  mažesnis, nei esant keturioms ir daugiau metabolinio sindromo komponentių ( $p = 0,001$ ).

Tarp abiejų lyčių asmenų nenustatyta statistiškai reikšmingų s-CTX-I, PINP koncentracijos ir viso kūno, stuburo ar šlaunikaulio kaklo KMT skirtumų, susijusių su metabolinio sindromo komponentėmis, palyginus metabolinį sindromą turinčius asmenis, kurių glikemija  $\geq 6,1 \text{ mmol/l}$  ir kurių glikemija buvo  $< 6,1 \text{ mmol/l}$ , taip pat metabolinį sindromą turinčius asmenis, kurių sistolinis AKS  $\geq 130 \text{ mm/Hg}$  arba diastolinis  $\geq 85 \text{ mm/Hg}$  ir kurių sistolinis AKS  $< 130 \text{ mm/Hg}$  arba diastolinis  $< 85 \text{ mm/Hg}$ , metabolinį sindromą turinčius asmenis, kurių trigliceridų koncentracija buvo  $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$  ir kurių trigliceridų koncentracija buvo  $< 1,7 \text{ mmol/l}$ , taip pat asmenis, kurių DTL koncentracija buvo sumažėjusi ir kurių DTL buvo  $\geq 1,03 \text{ mmol/l}$  (vyrų) ar  $\geq 1,29 \text{ mmol/l}$  (moterų).

Metabolinį sindromą turinčių vyrų, kurių viena metabolinio sindromo komponentių buvo padidėjusi juosmens apimtis ( $> 102 \text{ cm}$ ), statistiškai reikšmingai nesiskyrė KŽ ir viso kūno, stuburo bei šlaunikaulio kaklo KMT nuo vyrų, kurių juosmens apimtis buvo  $\leq 102 \text{ cm}$ . Metabolinį sindromą turinčių moterų, kurių buvo padidėjusi juosmens apimtis ( $> 88 \text{ cm}$ ), viso kūno KMT ir stuburo KMT buvo statistiškai reikšmingai didesni už moterų, kurių juosmens apimtis  $\leq 88 \text{ cm}$ , tačiau šios moterys buvo 10,52 metų jaunesnės. Įvertinus moterų amžiaus įtaką, tokio KMT skirtumo neliko.

Kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodiklių koreliaciniai ryšiai priklausomai nuo metabolinio sindromo buvimo pateikti 16 lentelėje.

Nustatyta, kad metabolinį sindromą turinčių ir jo neturinčių vyrų ir moterų s-CTX-I koncentracija statistiškai reikšmingai silpnai neigiamai susijusi su viso kūno KMT, taip pat metabolinį sindromą turinčių vyrų bei jo neturinčių vyrų ir moterų buvo silpnas statistiškai reikšmingas neigiamas s-CTX-I koncentracijos ryšys su šlaunikaulio kaklo KMT. Metabolinio sindromo neturinčių moterų grupės s-CTX-I koncentracijos reikšminga neigiama koreliacija nustatyta ir su stuburo KMT. Metabolinio sindromo neturinčių vyrų ir moterų PINP koncentracija buvo reikšmingai neigiamai susijusi su viso kūno KMT, taip pat buvo metabolinio sindromo neturinčių vyrų grupės PINP koncentracijos statistiškai reikšminga silpna neigiama koreliacija su šlaunikaulio kaklo KMT. Metabolinį sindromą turinčių vyrų ir moterų grupės PINP koncentracijos ryšio su viso kūno, stuburo ar šlaunikaulio KMT nenustatyta.

**16 lentelė.** Vyrų ir moterų kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų koreliacija su kaulų mineralų tankiu, esant metaboliniam sindromui

Tirtieji rodikliai	s-CTX-I		PINP	
	r	p	r	p
<b>Metabolinį sindromą turintys vyrai (n = 66)</b>				
Viso kūno KMT	-0,31	0,011	-0,1	0,406
Stuburo KMT	-0,1	0,449	0,05	0,699
Šlaunikaulio kaklo KMT	-0,31	0,011	-0,12	0,341
<b>Metabolinio sindromo neturintys vyrai (n = 175)</b>				
Viso kūno KMT	-0,2	0,008	-0,19	0,013
Stuburo KMT	-0,1	0,179	-0,1	0,185
Šlaunikaulio kaklo KMT	-0,26	0,001	-0,2	0,009
<b>Metabolinį sindromą turinčios moterys (n = 53)</b>				
Viso kūno KMT	-0,32	0,022	-0,14	0,302
Stuburo KMT	-0,22	0,108	-0,09	0,514
Šlaunikaulio kaklo KMT	-0,19	0,182	-0,09	0,517
<b>Metabolinio sindromo neturinčios moterys (n = 247)</b>				
Viso kūno KMT	-0,31	< 0,0001	-0,21	0,001
Stuburo KMT	-0,23	< 0,0001	-0,08	0,203
Šlaunikaulio kaklo KMT	-0,22	< 0,0001	-0,11	0,09

r – Pearson koreliacijos koeficientas; kintamiesiems s-CTX-I ir PINP buvo taikyta logaritminė transformacija.

s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitelopeptidas; PINP – I tipo prokolageno N propeptidas; KMT – kaulų mineralų tankis.

#### **4.4. Prognostinė kraujo lipidų ir metabolinio sindromo komponentų vertė numatant kaulų mineralų tankį**

Analizuojant viso kūno KMT priklausomybę nuo kaulinio audinio apykaitos žymenų, kraujo lipidų koncentracijos ir metabolinio sindromo komponentų, buvo atlikta daugiaveiksni žingsninė tiesinė regresijos analizė. Į pradinį regresijos modelį buvo įtrauktas priklausomas kintamasis – viso kūno KMT – ir šie nepriklausomi kintamieji: s-CTX-I ir PINP koncentracija, gliukozės, bendrojo cholesterolio, DTL, MTL, trigliceridų koncentracija, sistolinis ir diastolinis AKS, juosmens apimtis ir amžius. Siekiant sudaryti optimalų modelį, t. y. tokį, kurio koreguotasis determinacijos koeficientas yra didžiausias, taikyta kintamųjų eliminavimo žingsninė analizė. Nepriklausomi kintamieji, patekę į galutinį modelį, pateikti 17 lentelėje.

**17 lentelė.** Viso kūno kaulų mineralų tankio optimizuota tiesinė regresinė priklausomybė nuo juosmens apimties, s-CTX-I, kraujo lipidų koncentracijos ir amžiaus

Tirtieji rodikliai	adjR <sup>2</sup>	β	95 % PI	p
<b>Vyrai (n = 241)</b>				
Juosmens apimtis	0,122	0,225	0,001–0,004	< 0,0001
s-CTX-I		–0,169	Nuo –0,193 iki –0,029	0,008
Amžius		–0,173	Nuo –0,003 iki –0,001	0,005
<b>Moterys (n = 300)</b>				
Juosmens apimtis	0,379	0,313	0,002–0,004	< 0,0001
s-CTX-I		–0,184	Nuo –0,173 iki –0,056	< 0,0001
BCh		0,097	0,001–0,023	0,036
DTL		–0,11	Nuo –0,06 iki –0,004	0,024
Amžius		–0,557	Nuo –0,007 iki –0,005	< 0,0001

adjR<sup>2</sup> – koreguotas determinacijos koeficientas; β – standartizuotas regresijos koeficientas; PI – 95 proc. regresijos koeficiento pasikliautinis intervalas; s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitolepeptidas; BCh – bendrasis cholesterolis; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

12,2 proc. vyrų viso kūno KMT pokyčių lemia tiesinė s-CTX-I koncentracijos, juosmens apimties ir amžiaus įtaka. Vyrų, kurių s-CTX-I koncentracija didesnė 1 ng/ml, viso kūno KMT yra 0,169 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, kitiems veiksniams nekintant.

37,9 proc. moterų viso kūno KMT pokyčių lemia tiesinė s-CTX-I, bendrojo cholesterolio, DTL koncentracijos, juosmens apimties ir amžiaus įtaka. Moterų, kurių s-CTX-I koncentracija didesnė 1 ng/ml, viso kūno KMT yra 0,184 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, kitiems veiksniams nekintant. Moterų, kurių bendrojo cholesterolio koncentracija didesnė 1 mmol/l, viso kūno KMT yra 0,097 g/cm<sup>2</sup> didesnis, o tų moterų, kurių DTL cholesterolio koncentracija didesnė 1 mmol/l, viso kūno KMT yra 0,11 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, kitiems veiksniams nekintant.

Tiek esant metaboliniam sindromui, tiek jo nesant, vyrų viso kūno KMT priklausomybės nuo kraujo lipidų nenustatyta. KŽ, kraujo lipidų koncentracija, arterinis kraujospūdis, juosmens apimtis, amžius lėmė nedidelę dalį viso kūno KMT pokyčių (12,3 proc. esant metaboliniam sindromui ir 11,1 proc. nesant metabolinio sindromo). Esant metaboliniam sindromui, nustatyta viso kūno KMT statistiškai reikšminga neigiama priklausomybė nuo s-CTX-I ir teigiama priklausomybė nuo PINP koncentracijos, o nesant metabolinio sindromo nuo s-CTX-I koncentracijos, juosmens apimties ir amžiaus.

Esant metaboliniam sindromui, moterų s-CTX-I, kraujo lipidų (MTL ir trigliceridų) koncentracija, diastolinis arterinis kraujospūdis, juosmens apimtis, amžius lėmė 55,5 proc. viso kūno KMT pokyčių. Nustatyta viso kūno KMT statistiškai reikšminga teigiama priklausomybė nuo MTL koncentracijos, diastolinio AKS ir juosmens apimties (18 lentelė).

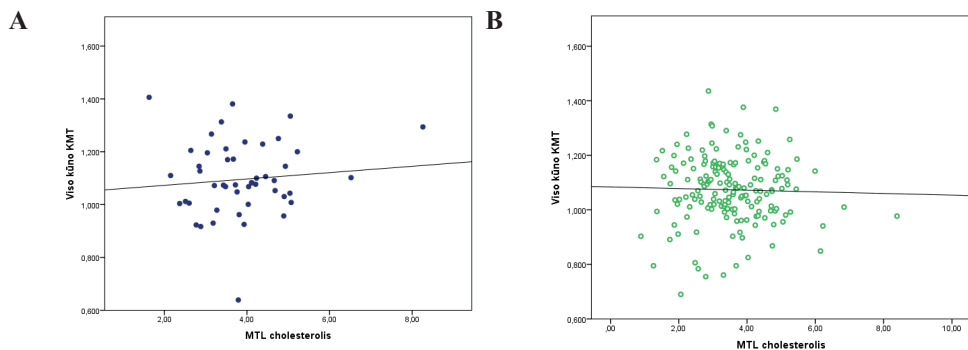


**18 lentelė.** Viso kūno kaulų mineralų tankio optimizuota tiesinė regresinė priklausomybė nuo juosmens apimties, kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų, kraujo lipidų koncentracijos, metabolinio sindromo komponentų ir amžiaus

Tirtieji rodikliai	adjR <sup>2</sup>	β	95 % PI	p
<b>Metabolinį sindromą turintys vyrai (n = 66)</b>				
s-CTX-I	0,123	-0,537	Nuo -0,59 iki -0,127	0,003
PINP		0,433	0,001-0,005	0,016
Sistolinis AKS		0,211	0,001-0,004	0,077
<b>Metabolinio sindromo neturintys vyrai (n = 175)</b>				
s-CTX-I	0,111	-0,16	Nuo -0,198 iki -0,01	0,03
Juosmens apimtis		0,184	0,0001-0,004	0,012
Amžius		-0,216	Nuo -0,004 iki -0,001	0,003
<b>Metabolinį sindromą turinčios moterys (n = 53)</b>				
s-CTX-I	0,555	-0,198	Nuo -0,287 iki 0,002	0,053
MTL		0,237	0,003-0,066	0,032
Trigliceridai		-0,179	Nuo -0,081 iki 0,002	0,065
Diastolinis AKS		0,196	0,001-0,008	0,045
Juosmens apimtis		0,272	0,001-0,007	0,015
Amžius		0,001	Nuo -0,01 iki -0,005	< 0,0001
<b>Metabolinio sindromo neturinčios moterys (n = 247)</b>				
s-CTX-I	0,339	-0,175	Nuo -0,17 iki -0,041	0,001
DTL		-0,111	Nuo -0,066 iki -0,001	0,042
Juosmens apimtis		0,308	0,002-0,004	< 0,0001
Amžius		-0,518	Nuo -0,0007 iki -0,004	< 0,0001

adjR<sup>2</sup> – koreguotas determinacijos koeficientas; β – standartizuotas regresijos koeficientas; PI – 95 proc. regresijos koeficiento pasikliautinis intervalas; AKS – arterinis kraujo spaudimas; s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitelopeptidas; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

Moterų viso kūno kaulų mineralų tankio priklausomybė nuo mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos esant ir nesant metaboliniam sindromui buvo apskaičiuota dalinės regresijos metodu ir pateikiama 2 paveiksle.



**2 pav.** Moterų viso kūno kaulų mineralų tankio priklausomybė nuo mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos esant metaboliniam sindromui (A) ir nesant metaboliniam sindromui (B)

Grafinė tyrimų rezultatų išraiška rodo, kad moterų, kurių MTL koncentracija didesnė 1 mmol/l, viso kūno KMT yra 0,237 g/cm<sup>2</sup> didesnis, nesikeičiant kitiems veiksniams. Nesant metabolinio sindromo moterų s-CTX-I, kraujo lipidų (DTL) koncentracija, juosmens apimtis ir amžius lėmė 33,9 proc. viso kūno KMT pokyčių. Nesant metabolinio sindromo pastebėta moterų viso kūno KMT priklausomybė nuo s-CTX-I, DTL koncentracijos, juosmens apimties ir amžiaus.

Daugiaveiksniė žingsninė tiesinė regresijos analizė taikyta analizuojant stuburo juosmens slankstelių KMT priklausomybę nuo kaulinio audinio apykaitos žymenų, kraujo lipidų koncentracijos ir metabolinio sindromo komponentų. Į pradinį regresijos modelį buvo įtrauktas priklausomas kintamasis – stuburo KMT – ir tie patys nepriklausomi kintamieji, kaip ir analizuojant viso kūno KMT priklausomybę, – s-CTX-I ir PINP koncentracija, gliukozės, bendrojo cholesterolio, DTL, MTL, trigliceridų koncentracija, sistolinis ir diastolinis AKS, juosmens apimtis ir amžius. Siekiant sudaryti optimalų modelį, t. y. tokį, kurio koreguotasis determinacijos koeficientas yra didžiausias, taikyta kintamųjų eliminavimo žingsninė analizė. Vyrų stuburo KMT priklausomybei modelis netiko – koreguotasis determinacijos koeficientas buvo labai mažas – 0,045, todėl analizuota tik moterų stuburo KMT priklausomybė. Nepriklausomi kintamieji, patekę į galutinį modelį, pateikti 19 lentelėje.

24,5 proc. moterų stuburo KMT pokyčių lėmė tiesinė s-CTX-I, DTL cholesterolio koncentracijos, juosmens apimties ir amžiaus įtaka. Moterų, kurių s-CTX-I koncentracija didesnė 1 ng/ml, stuburo KMT yra 0,217 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, kitiems veiksniams nekintant. Moterų, kurių DTL cholesterolio koncentracija didesnė 1 mmol/l, stuburo KMT yra 0,116 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, o tų moterų, kurių juosmens apimtis 1 cm didesnė, stuburo KMT yra 0,302 g/cm<sup>2</sup> didesnis, kitiems veiksniams nekintant. Metabolinį sindromą turinčių moterų stuburo kaulo mineralų

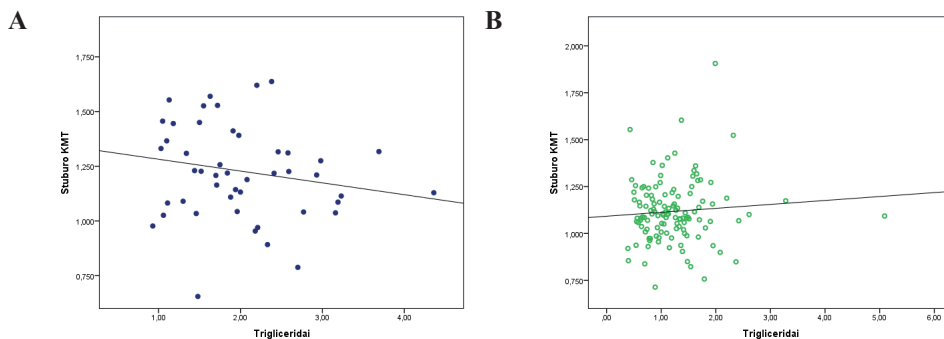
**19 lentelė.** Moterų stuburo L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių kaulų mineralų tankio optimizuota tiesinė regresinė priklausomybė nuo juosmens apimties, kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų, kraujo lipidų koncentracijos, metabolinio sindromo komponentių ir amžiaus

Tirtieji rodikliai	adjR <sup>2</sup>	β	95 % PI	p
s-CTX-I	0,245	–0,217	Nuo –0,318 iki –0,063	0,004
PINP		0,13	0,001–0,002	0,072
Gliukozė		0,101	Nuo –0,001 iki 0,054	0,056
DTL		–0,116	Nuo –0,091 iki –0,004	0,033
Juosmens apimtis		0,302	0,003–0,006	< 0,0001
Amžius		–0,399	Nuo –0,008 iki –0,004	< 0,0001

adjR<sup>2</sup> – koreguotas determinacijos koeficientas; β – standartizuotas regresijos koeficientas; PI – 95 proc. regresijos koeficiento pasikliautinis intervalas; s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitelopeptidas; PINP – I tipo prokolageno N propeptidas; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

tankį statistiškai reikšmingai neigiamai veikė trigliceridų koncentracija (β = – 0,068, p = 0,004) ir amžius (β = – 0,007, p = 0,001).

Diagrama rodo, kad moterų, kurių trigliceridų koncentracija didesnė 1 mmol/l, stuburo juosmens slankstelių KMT yra 0,068 g/cm<sup>2</sup> mažesnis, nesikeičiant kitiems veiksniams (3 paveikslas).



**3 pav.** Moterų stuburo L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių kaulų mineralų tankio priklausomybė nuo trigliceridų koncentracijos esant metaboliniam sindromui (A) ir nesant metabolinio sindromo (B)

Daugiaveiksniė žingsninė tiesinė regresijos analizė taikyta analizuojant šlaunikaulio kaklo KMT priklausomybę nuo kaulinio audinio apykaitos žymenų, kraujo lipidų koncentracijos ir metabolinio sindromo komponentių. Į pradinį regresijos modelį buvo įtrauktas priklaus

somas kintamasis – šlaunikaulio kaklo KMT – ir tie patys nepriklausomi kintamieji, kaip ir analizuojant viso kūno KMT priklausomybę, – s-CTX-I ir PINP koncentracija, gliukozės, bendrojo cholesterolio, DTL, MTL, trigliceridų koncentracija, sistolinis ir diastolinis AKS, juosmens apimtis ir amžius. Siekiant sudaryti optimalų modelį, t. y. tokį, kurio koreguotasis determinacijos koeficientas yra didžiausias, taikyta kintamųjų eliminavimo žingsninė analizė. Nepriklausomi kintamieji, patekę į galutinį modelį, pateikti 20 lentelėje.

**20 lentelė.** Šlaunikaulio kaklo kaulų mineralų tankio optimizuota tiesinė regresinė priklausomybė nuo juosmens apimties, s-CTX-I, kraujo lipidų koncentracijos ir amžiaus

Tirtieji rodikliai	adjR <sup>2</sup>	β	95 % PI	p
<b>Vyrai (n = 241)</b>				
s-CTX-I	0,202	-0,178	Nuo -0,233 iki -0,047	0,003
Juosmens apimtis		0,246	0,002–0,005	< 0,0001
Amžius		-0,297	Nuo -0,005 iki -0,002	< 0,0001
<b>Moterys (n = 300)</b>				
s-CTX-I	0,229	-0,104	Nuo -0,16 iki -0,001	0,049
DTL		-0,096	Nuo -0,073 iki 0,004	0,077
Juosmens apimtis		0,28	0,002–0,005	< 0,0001
Amžius		-0,438	Nuo -0,007 iki -0,004	< 0,0001

adjR<sup>2</sup> – koreguotas determinacijos koeficientas; β – standartizuotas regresijos koeficientas; PI – 95 proc. regresijos koeficiento pasikliautinis intervalas; s-CTX-I – I tipo kolageno karboksitolepeptidas; DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

Nustatyta tiek moterų, tiek vyrų šlaunikaulio kaklo KMT priklausomybė nuo s-CTX-I koncentracijos, juosmens apimties ir amžiaus: 20,2 proc. vyrų ir 22,9 proc. moterų šlaunikaulio kaklo KMT pokyčių lemia tiesinė s-CTX-I koncentracijos, juosmens apimties ir amžiaus įtaka.

Nustatyta metabolinį sindromą turinčių vyrų šlaunikaulio kaklo KMT priklausomybė nuo s-CTX-I koncentracijos (β = -0,331, p = 0,015), PINP (β = 0,003, p = 0,008), juosmens apimties (β = 0,004, p = 0,043) ir amžiaus (β = -0,005, p = 0,002). Metabolinį sindromą turinčių moterų šlaunikaulio kaklo KMT statistiškai reikšmingai veikė diastolinis arterinis kraujospūdis (β = 0,01, p < 0,0001) ir amžius (β = 0,009, p < 0,0001).

Taigi vyrų ir moterų viso kūno, šlaunikaulio kaklo ir stuburo juosmens L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> slankstelių kaulų mineralų tankis priklauso nuo trijų pagrindinių veiksnių – s-CTX-I koncentracijos, juosmens apimties ir amžiaus, tačiau esant metaboliniam sindromui ši priklausomybė pakinta, išryškėja kiti veiksniai – MTL cholesterolio, trigliceridų koncentracija, diastolinis arterinis spaudimas, veikiantys kaulų mineralų tankį.

## 5. REZULTATŲ APITARIMAS

Atlikę šį tyrimą, nustatėme kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų bei kaulų mineralų tankio sąsajas su amžiumi ir kraujo lipidų koncentracija, kurios varijavo priklausomai nuo tirtų asmenų lyties ir nuo metabolinis sindromo ar jo komponentų buvimo.

Išanalizavome 40 metų ir vyresnių vyrų bei moterų kaulinio audinio apykaitos rodiklių koncentracijos amžinius ypatumus. Nustatėme, kad moterų po menopauzės kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų s-CTX-I ir PINP koncentracija kraujyje buvo didesnė, palyginti su moterų iki menopauzės 40–44 metų amžiaus grupe, kurioje KŽ koncentracija buvo mažiausia, palyginti su kitomis amžiaus grupėmis. Mūsų tyrimo duomenimis, vyrų KŽ koncentracija buvo didesnė 45–59 metų amžiaus grupėje nei 40–44 metų amžiaus vyrų grupėje, o 50–84 metų amžiaus grupėse mažesnė, palyginti su 45–59 metų amžiaus grupe, bet nesiekė 40–44 metų amžiaus grupės KŽ koncentracijos. Didžiausią KŽ koncentraciją nustatėme 85 metų ir vyresnio amžiaus vyrų grupėje. Moterų kiekvienoje vyresnio nei 40–44 metų amžiaus grupėje iki 55–59 metų amžiaus KŽ koncentracija buvo didesnė. Nuo 60–44 metų iki 75–79 metų amžiaus moterų KŽ koncentracija nevienoda, tačiau nesiekia 40–44 metų amžiaus grupės koncentracijos. Didžiausia moterų KŽ koncentracija, mūsų tyrimo duomenimis, buvo 80–84 metų amžiaus grupėje. Kitų tyrėjų kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracijos skirtingose amžiaus grupėse ir ryšio su amžiumi tyrimų rezultatai skiriasi. M. P. Desai su bendraautorais, suskirstę moteris į grupes kas 10 metų, nustatė, kad s-CTX-I koncentracija ir rezorbcijos žymens DPD koncentracija nuo 41 metų reikšmingai didesnė, palyginti su 31–40 metų grupe, ir mažesnė nei 61–70 metų grupės [4]. Mūsų tyrimas taip pat parodė reikšmingą 40–49 metų moterų grupės s-CTX-I koncentracijos skirtumą, palyginti su vyresnio amžiaus moterų grupėmis. Didesnė moterų s-CTX-I koncentracija vyresnio amžiaus grupėse rodo, kad vyresniame amžiuje greitesnė moterų kaulinio audinio rezorbcija. Tačiau vyresnio amžiaus moterims nustatėme didesnę kaulinio audinio formacijos žymens (PINP) koncentraciją, todėl vienareikšmiškai teigti, kad greitėja tik kaulinio audinio rezorbcija – negalime.

K. V. S. Hari Kumar ir bendraautorai nustatė, kad po menopauzės moterų rezorbcijos biocheminio žymens DPD koncentracija statistiškai reikšmingai mažesnė esant ilgesniam laikotarpiui po menopauzės, tačiau reikšmingos biocheminio formacijos žymens s-CO koncentracijos priklausomybės nuo moterų amžiaus tyrėjai nepastebėjo [7]. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad didesnė nei 40–44 metų amžiaus moterų biocheminio formacijos žymens PINP koncentracija buvo 55–59 metų amžiaus moterų.

P. Garnero su bendraautorais, tyrę moteris po menopauzės, nenustatė statistiškai reikšmingo kaulinio audinio formacijos ir rezorbcijos biocheminių žymenų ryšio su amžiumi [9]. Kito vėliau paskelbto P. Garnero ir bendraautorių 1 039 moterų tyrimo rezultatai parodė silpną neigiamą biocheminio formacijos žymens PINP koncentracijos ir amžiaus bei praėjusių

po menopauzės metų skaičiaus ryšį, o su biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I koncentracija tokio ryšio nebuvo [82]. *Camargo* 44–79 metų moterų po menopauzės kohortos tyrimo duomenimis, visų tirtų moterų PINP ir s-CTX-I koncentracija nebuvo susijusi su amžiumi, tačiau buvo pastebėta, kad abiejų tipų KŽ koncentracijos kreivė buvo U formos. Tyrėjai, išanalizavę 44–69 metų moterų KŽ koncentracijos ryšį su amžiumi, išsiaiškino labai silpną neigiamą biocheminio formacijos žymens PINP ( $r = -0,15$ ,  $p < 0,0001$ ) ir biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I ( $r = -0,11$ ,  $p < 0,0001$ ) koncentracijos koreliaciją su amžiumi. Šiame tyrime mažiausia abiejų KŽ koncentracija nustatyta 70–79 metų amžiaus grupėje. Nors, kaip ir mūsų tyrime, buvo pasirinkta moterų iki menopauzės grupė (25–50 metų), tačiau šios grupės tyrimų duomenys nepateikti, todėl nežinoma, ar 70–79 metų grupės KŽ koncentracija nebuvo artima moterų iki menopauzės KŽ koncentracijai, ir yra sudėtinga palyginti su mūsų tyrimo gautais rezultatais. [108]. Skirtingai nuo *Camargo* moterų tyrimo rezultatų, mažiausią KŽ koncentraciją radome 40–44 metų ir 45–59 metų moterų amžiaus grupėse. Artimus *Camargo* moterų tyrimo rezultatams duomenis gavo P. R. Ebeling ir bendraautorai, kurie nustatė moterų serumo biocheminio formacijos žymens PINP koncentracijos neigiamą koreliaciją su amžiumi ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,02$ ), tačiau vyrų grupėje tokios koreliacijos nerado [190]. Mūsų tyrime tiek moterų, tiek vyrų PINP koncentracija reikšmingai skyrėsi amžiaus grupėse. Mūsų tyrimo duomenys gali skirtis nuo pirmiau minėto moterų ir vyrų tyrimo rezultatų dėl nevienodos tiriamųjų imties, taip pat dėl P. R. Ebeling ir bendraautorių tyrime dalyvavusių dešimties mergaičių, kurių KŽ ir amžiaus santykis galėjo turėti didelę įtaką analizuojant amžiaus ir KŽ ryšį. Tokią prielaidą leidžia daryti I. P. Ermakova ir bendraautorių atlikto 19–60 metų 91 vyro tyrimo rezultatai, kurie parodė, kad jaunų žmonių, t. y. vyrų nuo 19 iki 30 metų, biocheminio formacijos žymens PINP koncentracija mažėja, vėliau stabilizuojasi [192]. Mūsų tirti asmenys buvo 40 metų ir vyresni, todėl gavome kitokius, nei anksčiau pateiktų tyrimų, rezultatus. B. Z. Leder ir bendraautorai ištyrė 1 029 30–79 metų amžiaus vyrus. Tirtus asmenis suskirstė į grupes kas 10 metų, tačiau, išanalizavę amžiaus ir rezorbcijos KŽ, įskaitant s-CTX-I koncentracijos ryšį, nenustatė reikšmingo KŽ koncentracijos skirtumo tarp amžiaus grupių [85]. Tačiau į tyrimą nebuvo įtraukti asmenys, kuriems diagnozuota osteoporozė, ir nėra duomenų, ar į tyrimą nepateko asmenys, kurie 6–12 mėnesių laikotarpiu iki tyrimo patyrė kaulų lūžį. Šie du veiksniai galėjo lemti KŽ tyrimų rezultatų skirtumus. Patys tyrimo autoriai mano, kad vienas iš jų tyrimo trūkumų galėjo būti tas, kad kraujas KŽ tyrimui atlikti buvo imtas neatsižvelgiant, ar tiriamieji buvo 12 valandų nevalgę. Atlikdami mūsų tyrimą, atsižvelgėme į galimus KŽ koncentraciją veikiančius veiksnius ir ėmėme 12 valandų nevalgusių pacientų kraujo mėginius.

Vyrų ir moterų reikšmingas biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I koncentracijos (vyrų  $p = 0,001$  ir moterų  $p < 0,001$ ) skirtumas tarp amžiaus grupių nustatytas Irano 785 asmenų populiaciniame tyrime, tačiau vyrų grupės KŽ koncentracija vyresnio amžiaus gru-

pėse, priešingai nei mūsų tyrime, buvo mažesnė, palyginti su jaunesnių vyrų grupėmis. Šiame tyrime Irano moterų mažiausia s-CTX-I koncentracija nustatyta 30–40 metų grupėje ir kiekvienos vyresnio amžiaus grupės RŽ koncentracija buvo didesnė [194]. Tokie duomenys atitiko mūsų tyrimo biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I koncentracijos skirtumus amžiaus grupėse. Y. Z. Pi ir bendraautoriai, atlikdami 665 sveikų Kinijos moterų tyrimą, suskirs-tė moteris į amžiaus grupes kas 10 m. Jie nustatė reikšmingai didesnę s-CTX-I koncentraciją 50–59 metų moterų grupėje ir, palyginę ją su 30–39 metų grupe, skirtumą įvertino kaip reikš- mingą [5]. Panašūs rezultatai buvo ir kito Kinijos moterų tyrimo, bet jame reikšmingai dides- nė KŽ koncentracija nustatyta 60–70 metų amžiaus moterų grupėje, palyginus ją su 30–39 metų grupe ( $p < 0,001$ ) [194]. Savo tyrime taip pat nustatėme reikšmingai didesnę 60–64, 65–69 metų amžiaus grupių moterų biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I koncentraciją, palyginę su jaunesnių (44–45 metų) moterų grupės s-CTX-I koncentracija ( $p < 0,05$ ). Mūsų tyrimo duomenys taip pat artimi X. Y. Wu ir bendraautorių Kinijoje atlikto 694 moterų tyrimo rezultatams. Šiame tyrime, kaip ir mūsų tyrime, moterų s-CTX-I koncentracija buvo reikš- mingai didesnė vyresnio nei 40–49 metų amžiaus grupėse [10]. X. Y. Wu ir bendraautorių tyrime rasta amžiaus ir biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I koncentracijos koreliacija ( $r = 0,238$ ,  $p < 0,001$ ). Japonijos 2 535 moterų tyrime taip pat buvo nustatyta mažesnė moterų s-CTX-I koncentracija ankstyvu laikotarpiu po menopauzės, palyginus ją su vyresnių moterų s-CTX-I koncentracija, ir rastas reikšmingas skirtumas, palyginus moterų grupes iki ir po menopauzės ( $p < 0,001$ ) [6]. Tokie rezultatai artimi mūsų tyrimo duomenims, nes mūsų tirtų moterų reikšmingai skyrėsi tiek rezorbcijos, tiek formacijos KŽ koncentracija, palyginus mo- terų iki ir po menopauzės grupes. Teigiamą, bet labai silpną 339 moterų po menopauzės bio- cheminio formacijos žymens ir amžiaus koreliaciją nustatė J. A. Im ir bendraautoriai [153]. Anksčiau atlikto vyrų ir moterų KŽ tyrimo duomenimis, 74 moterų biocheminio formacijos žymens PINP koncentracijos ir amžiaus ryšys buvo reikšmingai neigiamas, bet 43 sveikų vyrų grupės PINP koncentracijos ir amžiaus ryšio nebuvo [190]. Reikšmingos 50 metų ir vy- resnių vyrų s-CTX-I ir PINP koncentracijos koreliacijos nebuvo *Camargo* kohortos tyrime. Šiame tyrime abiejų tipų KŽ koncentracija reikšmingai nesiskyrė tarp amžiaus grupių, tirtus asmenis suskirsčius į grupes kas 10 metų, tačiau 80 metų ir vyresnių grupėje KŽ koncentra- cija buvo reikšmingai didesnė nei jaunesnio amžiaus grupėse [12]. A. Chaitou su bendraau- toriais, suskirstę 1 149 tirtus 19–85 metų vyrus į amžiaus grupes kas 10 metų, nustatė, kad PINP ir s-CTX-I koncentracija amžiaus grupėse iki 50 metų mažėjo, nuo 50 metų iki 70 metų reikšmingai nesiskyrė, bet vyresnio nei 70 m. amžiaus grupėje KŽ koncentracija didėjo [80]. Mūsų atlikto tyrimo rezultatai panašūs, todėl galima teigti, kad kaulinio audinio apykaita yra greitesnė vyresnių nei 44 metų asmenų.

Iki šiol yra nedaug tyrimų, kuriuose analizuojamas KŽ koncentracijos ir KMT ryšys su kraujo lipidų koncentracija. Įvertinę atskirai vyrų ir moterų KŽ koncentracijos koreliaciją su

kraujo lipidais, radome statistiškai reikšmingą neigiamą KŽ koncentracijos ryšį su trigliceridų koncentracija kraujyje abiejų lyčių grupėse.

Korėjos moterų tyrime nustatyta reikšminga teigiama kraujo trigliceridų ir neigiama DTL koncentracijos koreliacija su biocheminio rezorbcijos žymens koncentracija. Biocheminio formacijos žymens koncentracija minėtame tyrime reikšmingai teigiamai buvo susijusi su trigliceridų koncentracija kraujyje, tačiau tirti ne tie patys, kaip mūsų tyrime, KŽ [148]. Kitų tyrėjų duomenys apie kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracijos koreliaciją su kraujo lipidų koncentracija yra nevienodi. A. D. Wood su bendraautorais nustatė, kad moterų biocheminių rezorbcijos s-CTX-I ir formacijos PINP žymenų koncentracija teigiamai susijusi su didelio tankio lipoproteinų (PINP  $r = 0,262$ ,  $p < 0,01$  ir s-CTX-I  $r = 0,229$ ,  $p < 0,05$ ) koncentracija ir nerado minėtų KŽ koncentracijos statistinio ryšio su trigliceridų, mažo tankio lipoproteinų bei bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje [129]. Biocheminio formacijos žymens koncentracijos ir kraujo lipidų koreliacijos nebuvo vėliau atliktame 339 moterų po menopauzės tyrime [153]. Pastarajame tyrime analizuoti kiti, nei mūsų tirti, KŽ. Gauti skirtingi duomenys buvo nevienodi dėl to, kad skirtingi, bet tą patį kaulinio audinio remodeliacijos proceso aktyvumą rodantys biocheminiai žymenys galbūt nevienodai rodo kaulinio audinio apykaitą. Radome tik vieną tyrimą, kuriame išsamiai buvo analizuotas vyrų ir moterų kraujo dislipidemijos ir KŽ koncentracijos ryšys. Atvejo kontrolės tyrimas, atliktas T. Majima ir bendraautorų 2008 m., parodė, kad statistiškai reikšmingai didesnė kaulinio audinio rezorbcijos ir formacijos biocheminių žymenų koncentracija yra dislipidemiją turinčių asmenų. Šiame tyrime buvo neigiama DTL koncentracijos koreliacija su biocheminių rezorbcijos ir formacijos žymenų koncentracija, be to, moterų biocheminio rezorbcijos žymens koncentracija buvo teigiamai susijusi su bendrojo cholesterolio ir MTL koncentracija [154]. Nors šiame tyrime tirtų asmenų skaičius buvo panašus kaip mūsų tyrime, bet rezultatai skiriasi dėl tirtų skirtingų KŽ ir skirtingos tyrimų metodikos. Radome tik vieną tyrimą, kuriame analizuotos vyrų KŽ ir kraujo lipidų koncentracijos sąsajos. *Camargo* kohortos vyrų tyrimas parodė reikšmingai mažesnę PINP ir s-CTX-I koncentraciją esant hipercholesterolemijai, tačiau tyrėjai dislipidemiją apibrėžė, radę dviejų iš keturių dažniausiai vertinamų cholesterolio frakcijų rodiklių pokyčius – hipertrigliceridemiją arba padidėjusį MTL kiekį [151]. Neskirstėme tirtų asmenų į grupes pagal tai, ar buvo dislipidemija, ar lipidų koncentracija atitiko normos ribas, todėl tyrimų rezultatus palyginti sudėtinga.

Savo tyrime įvertinome KMT ir lipidų koncentracijos statistinius ryšius ir nustatėme silpnas kaulų mineralų tankio sąsajas su kraujo lipidų koncentracija. Nors į tyrimą įtraukėme vienodo amžiaus vyrus ir moteris, nustatytos sąsajos buvo skirtingos. Nustatėme moterų stuburo KMT neigiamą sąsają su DTL koncentracija ir teigiamą šlaunikaulio KMT – su trigliceridų koncentracija. Ištyrę vyrus nustatėme labai silpną trigliceridų koncentracijos koreliaciją su viso kūno KMT ir šlaunikaulio kaklo KMT.



Panašias, tik stipresnes sąsajas nustatė S. Adami su bendraautoriais, ištyrę 265 vyrus ir 481 moterį, kurių amžius buvo 68–75 metai, bei 35–81 metų amžiaus 236 moterų grupę [122]. Tyrėjai neanalizavo KMT ir bendrojo cholesterolio koncentracijos sąsajų, tačiau, nustatę KMT teigiamą koreliaciją su MTL ir trigliceridų koncentracija bei neigiamą su DTL koncentracija abiejų lyčių asmenų, pateikė išvadą, kad kraujo lipidų koncentracija susijusi su kaulų mineralų tankiu. Mūsų analizės rezultatai neparodė stiprių sąsajų, tačiau, kaip ir minėti tyrėjai, nustatėme teigiamą KMT koreliaciją su trigliceridų koncentracija bei neigiamą – su DTL koncentracija.

R. A. Brownbill su bendraautoriais, ištyrę 136 moteris po menopauzės, kurios nevartojo kaulinio audinio apykaitą veikiančių ar dislipidemijai gydyti skirtų vaistų, nustatė viso kūno KMT sąsajas su bendrojo cholesterolio koncentracija ir šlaunikaulio kaklo KMT teigiamą ryšį su trigliceridų koncentracija kraujyje [130]. Viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT tokio ryšio neradome, tačiau, suskirstę tiriamąsias į grupes pagal T-lygmenį, išsiaiškino šlaunikaulio kaklo KMT teigiamą ryšį su trigliceridų koncentracija tik normalaus KMT grupėje ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ) ir nenustatėme bendrojo cholesterolio koncentracijos koreliacijos su viso kūno ar šlaunikaulio kaklo KMT.

Bendrojo cholesterolio koncentracijos ir MTL labai silpnas neigiamas ryšys su stuburo  $L_1$ – $L_4$  srities KMT rastas vyresnių nei 19 metų amžiaus 867 moterų tyrime, tačiau reikšmingas buvo tik moterims iki menopauzės [119]. Šio tyrimo autoriai taip pat nurodo esant moterų po menopauzės trigliceridų koncentracijos neigiamą ryšį su šlaunikaulio kūno ir proksimalinės dalies KMT, o šlaunikaulio kaklo KMT buvo reikšmingai neigiamai susijęs su MTL koncentracija. Autoriai nerado DTL koncentracijos ryšio su KMT [119]. Mūsų duomenimis, moterų bendrojo cholesterolio koncentracijos ir MTL ryšys su viso kūno KMT buvo teigiamas, bet statistiškai nereikšmingas.

Pastebėjome, kad moterų kiekvienoje mažesnio T-lygmens grupėje DTL ir MTL koncentracija buvo mažesnė, nors skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi. Išanalizavę kiekvienos tirtos skeleto srities KMT ir kraujo lipidų ryšius skirtingose pagal T-lygmenį tiriamųjų grupėse, radome neigiamą moterų vidutinio stiprumo viso kūno, stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT ryšį su DTL koncentracija kraujyje bei teigiamą šlaunikaulio kaklo KMT ryšį su trigliceridų koncentracija kraujyje normalaus KMT grupėje. Mažo KMT moterų grupėje stuburo KMT neigiama koreliacija buvo su DTL koncentracija ir teigiama su trigliceridų koncentracija kraujyje, o labai mažo KMT moterų grupėje tiek viso kūno KMT, tiek centrinų skeleto sričių KMT nebuvo susijęs su kraujo lipidų koncentracija. Kaip ir mūsų tyrime, H. Saghafi ir bendraautorai, ieškodami KMT ir kraujo lipidų sąsajų, 279 tirtas moteris suskirstė į tris grupes pagal T-lygmenį, tačiau neanalizavo viso kūno KMT sąsajų su kraujo lipidų koncentracija [13]. Buvo nustatyta, kad bendrojo cholesterolio ir MTL koncentracija labai skiriasi priklausomai nuo KMT: esant osteoporozei šių lipidų koncentracija buvo ma-

žesnė negu esant osteopenijai ir dar mažesnė negu normalaus KMT grupėje.

Neradome moterų stuburo KMT sąsajų su bendrojo cholesterolio ir su MTL koncentracija. Kitokius duomenis skelbia L. H. Cui ir bendraautorai, kurie nustatė labai silpną neigiamą bendrojo cholesterolio koncentracijos ir MTL ryšį su stuburo  $L_1-L_4$  srities KMT, tačiau jis statistiškai reikšmingas buvo tik moterų iki menopauzės [119]. H. Saghafi ir bendraautorai nustatė neigiamas labai silpnas stuburo juosmens  $L_2-L_4$  slankstelių KMT sąsajas su bendrojo cholesterolio koncentracija ( $r = -0,152$ ,  $p = 0,02$ ) ir su MTL ( $r = -0,184$ ,  $p = 0,007$ ), tačiau sąsajų atskirose grupėse pagal KMT nenagrinėjo [13]. J. Makovey ir bendraautorai nustatė tiesinę neigiamą moterų po menopauzės viso kūno KMT priklausomybę nuo bendrojo cholesterolio, MTL ir trigliceridų koncentracijos, stuburo KMT ir MTL cholesterolio tiesinę neigiamą priklausomybę, šlaunikaulio kaklo KMT ir bendrojo cholesterolio bei MTL tiesinę neigiamą priklausomybę [123]. E. M. Dennison ir bendraautorių atliktas vyrų ir moterų, kurių amžiaus vidurkis 64,9 metų, tyrimas atskleidė labai silpną teigiamą tiek vyrų, tiek moterų stuburo ir šlaunikaulio bendrojo KMT koreliaciją su trigliceridų koncentracija, o koreliacijos su bendrojo cholesterolio ir MTL koncentracija nenustatyta [132]. Mūsų tiriamųjų amžius buvo panašus, nustatėme panašaus stiprumo tos pačios krypties KMT koreliaciją su trigliceridais, nors ir ne visose tirtųjų KMT grupėse, skirtingą vyrų ir moterų.

Mūsų tyrimo duomenimis, moterų normalaus ir mažo KMT grupėse buvo neigiamas stuburo KMT ir DTL cholesterolio ryšys, o tai sutampa su kai kurių tyrėjų rezultatais [121, 132]. H. Saghafi ir bendraautorai nenustatė DTL koncentracijos ryšių su stuburo KMT, tačiau šie tyrėjai savo darbe kartu analizavo 279 moterų, iš kurių 102 buvo iki menopauzės ir 177 – po menopauzės, duomenis [13]. L. Y. Wu ir bendraautorai, išanalizavę moterų po menopauzės KMT, bendrojo, DTL, MTL cholesterolio bei trigliceridų kiekį, nustatė, kad KMT buvo neigiamai susijęs su trigliceridų koncentracija kraujyje, tačiau KMT buvo tirtas riešo srities [121]. Mūsų tyrimo rezultatai taip pat rodo skirtingo stiprumo kraujo lipidų koreliacijas su skirtingų skeleto sričių kaulų mineralų tankiu, be to, nevienodas vyrų ir moterų.

Nustatėme skirtingas vyrų KMT sąsajas su kraujo lipidų koncentracija: šlaunikaulio kaklo KMT koreliavo su bendrojo cholesterolio ir trigliceridų koncentracija mažo KMT (osteopenijos) ir labai mažo KMT (osteoporozės) grupėse. Šie rezultatai labai skiriasi nuo moterų KMT sąsajų su kraujo lipidais, nors tirtų vyrų ir moterų amžius buvo vienodas ir suskirstymas į KMT grupes atliktas pagal T-lygmenį, o ne pagal absoliučius KMT dydžius.

D. H. Solomon ir bendraautorai, atlikę 17 metų amžiaus ir vyresnių 13 592 asmenų tyrimų analizę, nustatė, kad bendrojo cholesterolio ir MTL koncentracija reikšmingai neigiamai, o DTL – teigiamai buvo susijusi su proksimalinės šlaunikaulio dalies KMT, tačiau atsižvelgus į tirtų asmenų amžių, lytį, ir kūno masės indeksą tokio ryšio neliko. Tyrėjai nepateikia atskirai vyrų ir moterų tyrimų duomenų analizės, taip pat nenurodo, ar buvo ieškoti KMT ir kraujo lipidų statistiniai ryšiai įvairiose amžiaus grupėse [155]. Mes ieškojome KMT ir kraujo lipidų

ryšių skirtingų lyčių grupėse, galbūt todėl gauti rezultatai yra priešingi. Minėtame tyrime dalyvavo gerokai daugiau tiriamųjų, tačiau nebuvo atskirai analizuoti moterų po menopauzės ir atitinkamo amžiaus vyrų grupių tyrimų duomenys, todėl tiesiogiai palyginti gautų duomenų negalime.

Ieškojome kaulinio audinio remodeliacijos ir struktūros parametrų sąsajų su metaboliniu sindromu, kuris glaudžiai susijęs su kraujo lipidų apykaita. Įvertinę mūsų tirtų asmenų metabolinio sindromo dažnį, nustatėme, kad tirtų asmenų metabolinio sindromo dažnis buvo artimas įvairių šalių tyrimų duomenims [16, 201] ir anksčiau Vilniaus mieste atliktame tyrime nustatytam metabolinio sindromo dažniui [145], bet neatitiko kitų Lietuvoje atliktų tyrimų rezultatų, nes mūsų tyrime dalyvavę asmenys buvo vyresnio amžiaus [141, 142]. Siekdami nustatyti kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodiklių skirtumus, palyginome metabolinį sindromą turinčių ir jo neturinčių vyrų ir moterų grupes ir radome, kad lėtesnė kaulinio audinio apykaita buvo metabolinio sindromo grupių asmenų, didesnė buvo ir šių grupių KMT. Metabolinio sindromo, atitinkančio NCEP ATP III kriterijus, ir KŽ ryšį, kaip ir mes, analizavo P. Szulc ir bendraautorai 50–85 metų 762 vyrų tyrime. Šio tyrimo duomenimis, metabolinį sindromą turinčių vyrų grupės biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I koncentracija reikšmingai mažesnė nei metabolinio sindromo neturinčių vyrų, o hiperglikemijos grupėje buvo reikšmingai mažesnė biocheminio formacijos žymens PINP koncentracija [182]. Tokie rezultatai atitinka mūsų tyrimo duomenis. Mes taip pat nustatėme mažesnę KŽ koncentraciją metabolinio sindromo grupėse.

Reikšmingai mažesnę vyrų biocheminio kaulinio audinio formacijos žymens koncentraciją metabolinio sindromo, atitinkančio NCEP ATP III kriterijus, grupėje rado A. Tan ir bendraautorai išanalizavę 2 344 vyrų tyrimų duomenis, tačiau nebuvo tirti biocheminiai rezorbcijos žymenys [172]. Mūsų tyrimu nustatyta, kad NCEP ATP III kriterijus atitinkančių metabolinį sindromą turinčių vyrų abiejų tipų KŽ koncentracija mažesnė nei metabolinio sindromo neturinčių vyrų. A. Tan ir bendraautorių atliktame tyrime buvo nustatyta vyrų biocheminio formacijos žymens koncentracijos teigiama koreliacija su DTL koncentracija ir neigiamą su juosmens apimtimi bei gliukozės ir trigliceridų koncentracija kraujyje, be to, esant didesniam metabolinio sindromo komponentių skaičiui buvo mažesnė biocheminio formacijos žymens koncentracija. Neradome vyrų KŽ koncentracijos skirtumų, esant tam tikrai metabolinio sindromo komponentei ir jos nesant, tačiau tokia analizė buvo atlikta tik metabolinį sindromą turinčių vyrų grupėje. Palyginę visų tirtų vyrų KŽ koncentraciją metabolinio sindromo skirtingo skaičiaus komponentių grupėse, pastebėjome, kad esant didesniam metabolinio sindromo komponentių skaičiui buvo mažesnė formacijos biocheminio žymens (PINP) koncentracija, tačiau nereikšmingai. Skirtumus galėjo lemti tai, kad A. Tan ir bendraautorių tyrime dalyvavo jaunesnio amžiaus vyrai nei mūsų, taip pat buvo tirtas skirtingas nei mūsų biocheminis rezorbcijos žymuo. Tyrime, atskirai išanalizavę vyrų ir moterų metabolinio sin-

dromo komponentų skaičiaus ir KŽ koncentracijos skirtumus, nustatėme reikšmingai mažesnę tiek vyrų, tiek moterų s-CTX-I koncentraciją, esant didesniai metabolinio sindromo komponentų skaičiui. Tokie tyrimo rezultatai leidžia manyti, kad esant daugiau metabolinio sindromo komponentų yra lėtesnė kaulinio audinio rezorbcija.

Vyresnių nei 50 metų vyrų ir moterų, turinčių NCEP ATP III kriterijus atitinkantį metabolinį sindromą, kaulinio audinio apykaitos rodiklių ir metabolinio sindromo ryšys buvo analizuotas *Camargo* kohortos tyrime. Šiame tyrime nustatyta, kad vyrų ir moterų PINP ir s-CTX-I koncentracija reikšmingai mažesnė esant metaboliniam sindromui nei jo nesant. Taip pat buvo palygintas KMT skirtumas, kai metabolinis sindromas yra ir kai jo nėra, ir, nors stuburo, šlaunikaulio kaklo ir viso šlaunikaulio KMT buvo didesnis tiek vyrų, tiek moterų metabolinio sindromo grupėse, reikšmingas KMT skirtumas buvo tik palyginus moterų, turinčių metabolinį sindromą ir jo neturinčių, grupes. Šiame tyrime linijinės regresijos metodu nustatytas šlaunikaulio kaklo, viso šlaunikaulio ir stuburo KMT teigiamas ryšys su dviem metabolinio sindromo komponentėmis: juosmens apimtimi ir hipertenzija, tačiau KMT nebuvo reikšmingai susijęs su kitomis metabolinio sindromo komponentėmis. KŽ koncentracijos linijinė regresija parodė PINP ir s-CTX-I koncentracijos reikšmingą neigiamą ryšį su hipertenzija, glikemija, kraujo trigliceridų ir DTL koncentracija, taip pat biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I koncentracija reikšmingai neigiamai buvo susijusi su juosmens apimtimi [166]. Taip pat nustatėme, kad metabolinį sindromą turinčių moterų stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT buvo reikšmingai didesnis, tačiau, priešingai nei buvo nustatyta *Camargo* tyrime, radome reikšmingai didesnę metabolinį sindromą turinčių vyrų stuburo KMT. Taip pat pastebėjome, kad metabolinį sindromą turinčių vyrų viso kūno KMT teigiamai siejosi su sistoliniu AKS, moterų – su diastoliniu AKS, juosmens apimtimi ir neigiamai su trigliceridų koncentracija. Metabolinį sindromą turinčių moterų stuburo KMT buvo teigiamai susijęs su juosmens apimtimi, gliukozės koncentracija kraujyje ir neigiamai su DTL koncentracija, šlaunikaulio kaklo KMT, taip pat neigiamai siejosi su DTL ir teigiamai su juosmens apimtimi, tačiau metabolinį sindromą turinčių vyrų šlaunikaulio kaklo KMT buvo susijęs tik su juosmens apimtimi, vyrų stuburo KMT tokių sąsajų neradome. *Camargo* tyrimo autoriai nenurodo, ar nustatyti metabolinio sindromo komponentų ir KŽ koncentracijos bei KMT ryšiai yra metabolinio sindromo grupėse, ar visų tirtų vyrų ir moterų grupėse.

Vyrų KMT skirtumus, esant metaboliniam sindromui ir jo nesant, analizavo P. Szulc ir bendraautoriai. Jie atlikę skerspjūvio tyrimą palygino metabolinį sindromą, atitinkantį NCEP ATP III kriterijus, turinčių vyrų ir jo neturinčių vyrų KMT skirtumus ir rado, kad stuburo bei šlaunikaulio kaklo KMT buvo reikšmingai didesnis metabolinio sindromo grupėje [182]. Bulgarijos vyrų tyrimas parodė, kad viso šlaunikaulio KMT taip pat reikšmingai didesnis metabolinio sindromo grupėje [174]. Išanalizavę vyrų grupę, taip pat radome didesnę stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT metabolinio sindromo grupėje, be to, vyrų ir viso kūno KMT

buvo didesnis metabolinio sindromo grupėje. Didesnis šlaunikaulio kaklo KMT metabolinį sindromą turinčių vyrų grupėje nustatytas T. Yamaguchi ir bendraautorių atliktame 2 tipo cukrinio diabeto asmenų tyrime. Šiame tyrime taip pat nustatyta, kad metabolinį sindromą turinčių moterų grupės stuburo ir šlaunikaulio KMT didesnis nei šio sindromo neturinčių moterų, tačiau visi šie skirtumai nebuvo reikšmingi [178]. Tirti vyrai bei moterys skyrėsi nuo mūsų tirtų asmenų amžiumi (vyrai buvo 28–83 metų, moterys – 46–82 metų) ir sirgo cukriniu diabetu. Galbūt tai galėjo lemti kitokius nei mūsų tyrimo rezultatus, nes atskirai II tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų duomenys mūsų tyrime neanalizuoti. Metabolinį sindromą, atitinkantį IDF kriterijus, turinčių vyrų grupės didesnį stuburo, šlaunikaulio kaklo ir viso kūno KMT nustatė J. A. Pasco ir bendraautoriai [181]. Tokie radiniai atitiko mūsų gautus rezultatus. Vyrų ir moterų šlaunikaulio kaklo KMT bei moterų stuburo KMT nesiskyrė Von Muhlen ir bendraautorių atliktame tyrime, tačiau buvo reikšmingai didesnis metabolinį sindromą, atitinkantį NCEP ATP III kriterijus, turinčių vyrų stuburo KMT [177]. Mūsų tirtų vyrų ir moterų šlaunikaulio kaklo KMT bei stuburo KMT buvo reikšmingai didesnis metabolinio sindromo grupėje, tačiau mūsų tyrimo asmenys buvo jaunesni nei Von Muhlen ir bendraautorių tyrime dalyvavę vyrai ir moterys. Panašius tyrimo duomenis į mūsų tyrimo rezultatus gavo M. Kinjo ir bendraautoriai. Tirtiems asmenims taikydami NCEP ATP III metabolinio sindromo kriterijus, nustatė, kad 20 metų ir vyresnių vyrų bei moterų šlaunikaulio kaklo KMT buvo didesnis esant metaboliniam sindromui ir esant didesniam metabolinio sindromo komponentių skaičiui, palyginti su mažesnio metabolinio sindromo komponentių skaičiaus ir metabolinio sindromo neturinčių asmenų grupėmis. Šiame tyrime taip pat reikšmingai didesnis šlaunikaulio kaklo KMT buvo esant centriniam nutukimui ir cukriniam diabetui [146]. Išanalizavę metabolinį sindromą turinčių vyrų ir moterų atskirų komponentių ryšį su KŽ koncentracija ir KMT, radome, kad KMT buvo didesnis moterų, kurių juosmens apimtis padidėjusi, tačiau kitos atskiros metabolinio sindromo komponentės nebuvo susijusios su KŽ koncentracija ar KMT metabolinio sindromo grupėse. U. Saleem ir bendraautoriai išanalizavę moterų biocheminio kaulinio audinio formacijos žymens koncentracijos ir metabolinio sindromo, atitinkančio NCEP ATP III kriterijus, komponentes nustatė, kad biocheminio rezorbcijos žymens koncentracija reikšmingai neigiamai susijusi su juosmens apimtimi, kraujo trigliceridų ir gliukozės koncentracija [198]. Tyrimo autoriai neieškojo sąsajų metabolinio sindromo grupėje, todėl sudėtinga palyginti gautus rezultatus su mūsų tyrimo duomenimis.

Korėjos 40 metų ir vyresnių vyrų bei moterų tyrime analizuotas dviejų apibrėžčių, AHA / NHLBI (angl. *American Heart Association/National Heart, Lungs and Blood Institute report*) ir IDF (angl. *International Diabetes Federation*), metabolinio sindromo ir kaulinio audinio apykaitos rodiklių ryšys. Šiame tyrime metabolinį sindromą, atitinkantį IDF kriterijus, turinčių vyrų grupėje šlaunikaulio kaklo KMT buvo mažesnis nei metabolinio sindromo neturinčių vyrų grupės, moterų KMT skirtumų tarp grupių nebuvo, taip pat nerasta metabo-

linį sindromą, atitinkantį AHA / NHLBI kriterijus, turinčių ir jo neturinčių vyrų ir moterų KMT skirtumo. Šiame tyrime mažesnis šlaunikaulio kaklo KMT buvo didesnio metabolinio sindromo komponentių skaičiaus grupėse. Daugiaveiksnių regresijos metodu buvo nustatytas abiejų lyčių reikšmingai neigiamas šlaunikaulio kaklo KMT ir juosmens apimties ryšys. Toks KMT ryšys rastas su moterų kraujo trigliceridų koncentracija. Kitos metabolinio sindromo komponentės nebuvo susijusios su šlaunikaulio kaklo KMT [180]. Savo tyrime nenustatėme metabolinio sindromo grupių reikšmingo skirtumo tarp pogrupių, kai yra kuri nors viena metabolinio sindromo komponentė ir kai jos nėra, taip pat tirtų metabolinį sindromą turinčių asmenų grupių KMT buvo didesnis, palyginti su metabolinio sindromo neturinčių asmenų, bet neanalizavome metabolinio sindromo grupių, kurios atitiktų AHA / NHLBI arba IDF metabolinio sindromo apibrėžčių kriterijus.

Atskirų metabolinio sindromo, atitinkančio NCEP ATP III kriterijus, komponentių ryšį su moterų KMT tyrė D. K. Hwang ir bendraautoriai rado reikšmingai didesnę stuburo KMT esant hipertrigliceridemijai ir centriniam nutukimui, bet nerado statistinio ryšio tarp KMT ir hiperglikemijos, hipertenzijos bei DTL dislipidemijos, be to, jaunų moterų stuburo KMT buvo mažesnis, esant didesniam metabolinio sindromo komponentių skaičiui. Palyginę metabolinį sindromą turinčių ir jo neturinčių moterų grupes tyrimo autoriai nustatė reikšmingai mažesnę stuburo KMT metabolinio sindromo grupėje [19]. Šie rezultatai yra priešingi mūsų ir daugelio kitų tyrimų gautiems rezultatams. Tokio skirtumo priežastis galėjo būti tai, kad į tyrimą įtrauktos jauno amžiaus moterys (21 metų ir vyresnės), tirtas tik stuburo KMT, pasirinkti kriterijai nevisiškai atitiko NCEP ATP III metabolinio sindromo kriterijus. Šiame tyrime hiperglikemijos atskaitos rodikliai buvo pasirinkti mažesni, nei numato NCEP ATP III metabolinio sindromo apibrėžtis, ir padidėjusio kraujo spaudimo kriterijai taip pat neatitiko NCEP ATP III kriterijų.

Reikšmingai didesnę iki ir po menopauzės moterų stuburo KMT ir moterų po menopauzės šlaunikaulio kaklo KMT metabolinio sindromo, atitinkančio AHA / NHLBI kriterijus, grupėse rado Y. K. Jeon ir bendraautoriai, palyginę su metabolinio sindromo neturinčiomis moterimis. Taip pat, taikydami daugiaveiksnių regresijos statistinį metodą, nustatė, kad reikšmingai teigiamai moterų po menopauzės stuburo KMT susijęs su DTL koncentracija, neigiamai – su diastoliniu kraujo spaudimu. Moterų iki menopauzės stuburo KMT ir sistolinio kraujo spaudimo ryšys buvo neigiamas. Šlaunikaulio kaklo KMT bei diastolinio kraujo spaudimo neigiamas ryšys rastas moterų iki ir po menopauzės grupėse [176]. K. C. Kim ir bendraautoriai nustatė moterų po menopauzės teigiamą serumo gliukozės ir neigiamą juosmens apimties ryšį su stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT. Tačiau kraujo lipidų koncentracija ir sistolinis kraujo spaudimas nebuvo susiję su minėtų sričių KMT [147]. Reikšmingą teigiamą juosmens apimties ir šlaunikaulio kaklo bei stuburo KMT koreliaciją nustatė Von Muhlen ir bendraautoriai vyrų ir moterų tyrime. Šiame tyrime taip pat vyrų glikemija buvo neigiamai,

o moterų teigiamai susijusi su stuburo KMT. Tyrime atskleista moterų kraujo trigliceridų koncentracijos teigiama koreliacija su stuburo ir viso šlaunikaulio kaklo KMT, vyrų – neigiama viso šlaunikaulio KMT koreliacija su DTL koncentracija kraujyje [177]. Mūsų tyrimo duomenimis, metabolinio sindromo grupės metabolinio sindromo komponentių ir KMT ryšio nebuvo, tačiau neanalizavome visų tirtų asmenų KMT ryšio su metabolinio sindromo komponentes atitinkančiais rodikliais. Tokių sąsajų ieškojo Y. H. Tseng ir bendraautoriai. Nors atliktame vyrų ir moterų tyrime ultragarsu išmatuoto kulno srities KMT reikšmingo skirtumo nebuvo, ištyrus metabolinį sindromą, atitinkantį NCEP ATP III kriterijus, turinčių ir jo neturinčių asmenų grupes, Y. H. Tseng ir bendraautoriai, taikydami daugiaveiksnes regresijos metodą, nustatė neigiamą vyrų juosmens apimties ir teigiamą kraujo trigliceridų koncentracijos ryšį su KMT. Abiejų lyčių KMT buvo reikšmingai teigiamai susijęs su diastoliniu kraujo spaudimu ir nerasta ryšio su DLT koncentracija, glikemija, sistoliniu kraujo spaudimu [179]. Ieškodami atskirų komponentių ryšio su KMT tik metabolinio sindromo grupėse, neradome reikšmingo KMT skirtumo palyginę pogrupius, kuriuose yra viena iš metabolinio sindromo komponentių ir kuriuose jos nėra. Tačiau, savo tyrime nustatė reikšmingus kaulinio audinio apykaitos ir struktūros rodiklių skirtumus tarp metabolinį sindromą turinčių ir jo neturinčių asmenų grupių, papildomai ieškojome metabolinio sindromo komponentių skaičiaus įtakos KŽ koncentracijai ir KMT. Paaiškėjo, kad vyrų ir moterų mažesnė biocheminio rezorbcijos žymens koncentracija buvo dviejų ir keturių metabolinio sindromo komponentių grupėse, palyginti su vienos metabolinio sindromo komponentės grupe, taip pat vyrų ir moterų kiekvienoje didesnio skaičiaus metabolinio sindromo komponentių grupėje buvo didesnis stuburo KMT, vyrų grupėje tokie skirtumai buvo išanalizavus viso kūno bei šlaunikaulio KMT. Tai, kad mūsų ir dalies anksčiau atliktų tyrimų rezultatai parodė, jog esant metaboliniam sindromui arba esant daugiau metabolinio sindromo komponentių yra didesnis KMT, leidžia manyti, kad metabolinis sindromas ir didesnis metabolinio sindromo komponentių skaičius gali neturėti neigiamo poveikio KMT.

Anksčiau atlikti tyrimai rodo galimą biocheminių kaulinio audinio apykaitos žymenų neigiamą ryšį su kaulinio audinio struktūros rodikliais. Mūsų tyrimo duomenimis, vyrų ir moterų viso kūno bei šlaunikaulio kaklo KMT neigiamai susiję su KŽ koncentracija. Moterų tokia KŽ koncentracijos sąsaja buvo ir su stuburo KMT. K. Holvik su bendraautoriais tyrė dviejų etninių grupių 40–60 metų vyrus bei moteris ir nustatė, kad vyrų ir moterų grupėse dilbio KMT statistiškai reikšmingai neigiamai susijęs su biocheminių formacijos ir rezorbcijos žymenų koncentracija [86]. Taip pat radome neigiamą KŽ koncentracijos ir KMT ryšį, tačiau, skirtingai nei K. Holvik ir bendraautorių tyrime, neieškojome dilbio kaulų KMT koreliacijos su KŽ koncentracija. Reikšmingą neigiamą PINP ir s-CTX-I koncentracijos ryšį su dilbio KMT rado 305 moterų tyrime P. Garnero ir bendraautoriai [85]. *Camargo* kohortos moterų tyrime nustatyta, kad mažesnės koncentracijos PINP ir s-CTX-I kvartilijų grupėse



buvo didesnis stuburo, šlaunikaulio kaklo ir viso šlaunikaulio KMT, palyginti su didesnės KŽ koncentracijos kvartiliais, taip pat paaiškėjo, kad PINP ir s-CTX-I koncentracija didesnė osteoporozės grupėje, palyginti su sveikų moterų grupe [108]. Mūsų tyrime nebuvo analizuotas viso šlaunikaulio ir dilbio KMT bei KŽ koncentracijos ryšys, todėl sunku palyginti tyrimų rezultatus. J. M. Poulles ir bendraautorius atvejo kontrolės tyrime paaiškėjo, kad to paties amžiaus moterų, kurioms diagnozuota stuburo arba šlaunikaulio kaklo srities osteoporozė, kaulinio audinio biocheminių žymenų, įskaitant ir biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I, koncentracija reikšmingai didesnė nei osteoporozės nesergančių moterų, be to, buvo nustatyta reikšminga neigiamą KMT ir KŽ koncentracijos koreliacija [88]. Tai patvirtino ir mūsų tyrimas. Esant mažesniai moterų stuburo KMT, nustatėme reikšmingai didesnę s-CTX-I koncentraciją, tačiau neanalizavome KŽ koncentracijos skirtumo skirtingose KMT T-lygmens grupėse. Y. Z. Pi ir bendra autoriai išsiaiškino, kad, esant mažesniai moterų stuburo  $L_1-L_4$  srities KMT, RŽ ir FŽ koncentracija buvo reikšmingai didesnė. Taip pat ir P. F. Shan ir bendra autoriai nustatė, kad, esant mažesniai stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT, RŽ ir FŽ koncentracija buvo reikšmingai didesnė [5]. Tokie tyrimų duomenys labai artimi mūsų gautiems tyrimo rezultatams, tačiau minėtuose tyrimuose nebuvo įvertintas vyrų KŽ koncentracijos ir KMT ryšys.

K. S. Tsai ir bendra autoriai, išanalizavę stuburo KMT ir KŽ koncentracijos ryšį, nustatė, 40–70 metų amžiaus moterų biocheminių formacijos žymenų koncentracijos bei 20–85 metų amžiaus 156 vyrų tiek formacijos, tiek rezorbcijos kaulinio audinio biocheminių žymenų koncentracijos neigiamą ryšį su stuburo  $L_2-L_4$  slankstelių KMT. Šlaunikaulio KMT buvo neigiamai susijęs su formacijos biocheminių žymenų koncentracija, tokio ryšio tiek vyrams, tiek moterims tyrėjai nenustatė su rezorbcijos biocheminių žymenų koncentracija [191]. Savo tyrime radome KŽ koncentracijos ir stuburo KMT tokią pačią sąsają moterų grupėje, kaip K. S. Tsai ir bendra autoriai. Šlaunikaulio kaklo KMT ir biocheminių formacijos žymenų neigiamą koreliaciją pastebėjome metabolinį sindromą turinčių vyrų grupėje. Priešingai K. S. Tsai ir bendra autorius tyrimo duomenims, nustatėme biocheminio rezorbcijos žymens koncentracijos ir šlaunikaulio kaklo KMT neigiamą ryšį, tačiau mūsų tyrime dalyvavo daugiau vyrų ir jie buvo vyresnio amžiaus. Taip pat buvo analizuoti skirtingi biocheminiai kaulinio audinio apykaitos žymenys. M. P. Desai su bendra autoriais, kaip ir mes, nustatė, kad moterų stuburo  $L_1-L_4$  slankstelių ir šlaunikaulio kaklo KMT neigiamai susijęs su s-CTX-I koncentracija [4]. Neigiamą stuburo KMT ir s-CTX-I ryšį rado R. S. Filip ir J. Zagorski, ištyrę 188 moteris [192]. Dar vienas 653 moterų tyrimas parodė, kad, esant mažesniai KMT, KŽ koncentracija didesnė [9]. Šių tyrimų rezultatai artimi mūsų atlikto tyrimo duomenims, tačiau minėtuose tyrimuose buvo analizuotas tik moterų KMT ir KŽ koncentracijos ryšiai.

Irano vyrų ir moterų KŽ koncentracijos ir KMT ryšio ieškojo I. Nabipour su bendra autoriais. Nustatyta, kad moterų didesnės tiek formacijos, tiek rezorbcijos KŽ koncentracijos,



įskaitant s-CTX-I koncentraciją, kvartilijų grupėse, stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT buvo mažesnis, palyginti su mažesnės KŽ koncentracijos kvartiliais, bet vyrų reikšmingo KMT ir KŽ koncentracijos ryšio tyrėjai nerado [194]. Neskirstėme tirtų asmenų KŽ koncentracijos į kvartilius, tačiau moterų KŽ koncentracijos ir stuburo bei šlaunikaulio KMT ryšiai buvo panašūs į I. Nabipour ir bendraautorių tyrimo rezultatus. Skirtingai nei I. Nabipour ir bendraautorių tyrime, mūsų tirtų vyrų biocheminio rezorbcijos žymens (s-CTX-I) koncentracija buvo didesnė, esant mažesniai viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT, taip pat metabolinio sindromo neturinčių vyrų biocheminio formacijos žymens (PINP) koncentracija neigiamai siejosi su šlaunikaulio kaklo KMT. Kadangi I. Nabipour ir bendraautoriai tyrė kitus nei mes biocheminius formacijos žymenis, tai galėjo lemti priešingus tyrimų rezultatus. Tačiau tiek mūsų, tiek Irano vyrų ir moterų tyrimas parodė, kad KŽ koncentracijos ryšys su KMT skiriasi priklausomai nuo tirtų asmenų lyties.

Tyrimų, kuriuose ieškotos vyrų KŽ koncentracijos ir KMT sąsajos, yra ypač nedaug. Mes vyrų grupės KŽ koncentracijos reikšmingai neigiamą ryšį nustatėme su viso kūno ir šlaunikaulio kaklo KMT, tačiau tokio ryšio su stuburo KMT neradome. B. Z. Leder ir bendraautoriai atlikę 1 029 įvairių etninių grupių vyrų tyrimą nustatė, kad kai kurių skeleto sričių KMT silpnai neigiamai susijęs su KŽ, tačiau baltosios rasės 390 vyrų grupės stuburo  $L_1$ – $L_4$  srities KMT bei šlaunikaulio kaklo KMT nebuvo susijęs nei su biocheminių kaulinio audinio formacijos, nei su rezorbcijos (s-CTX-I) žymenų koncentracija [85]. A. Chailot su bendraautoriais nustatė vyrų s-CTX-I ir PINP koncentracijos reikšmingą neigiamą ryšį su šlaunikaulio ir dilbio KMT, išmatuotu kompiuterinės tomografijos metodu [80]. Anksčiau atliktas 934 vyrų KŽ tyrimas neparodė KŽ ir KMT reikšmingo ryšio 40–60 amžiaus grupėje, bet vyresnių nei 60 metų tirtų asmenų buvo neigiama RŽ koreliacija su viso šlaunikaulio ir dilbio kaulų KMT. Tyrėjai tokios koreliacijos su stuburo ir šlaunikaulio kaklo KMT nenustatė [199]. Juosmeninės stuburo dalies ir šlaunikaulio kaklo KMT koreliacijos su PINP ir s-CTX-I nerado P. Szulc ir bendraautoriai atlikę 790 vyrų tyrimą, tačiau tyrėjai nustatė neigiamą viso šlaunikaulio ir dilbio KMT ryšį su KŽ [45]. *Camargo* kohortos vyrų tyrimo duomenimis, mažesnės PINP ir s-CTX-I koncentracijos kvartilijų grupėse stuburo KMT buvo didesnis, palyginti su didesnės KŽ koncentracijos kvartilijų grupėmis [12]. Didžioji dalis pateiktų tyrimų, įskaitant ir mūsų tyrimo, rezultatai rodo, kad KMT susijęs su KŽ koncentracija, tačiau visi tyrimai skirtingi savo dizainu, tyrimo ir analizės metodais, todėl skeleto sritys, kurių KMT susijęs su KŽ, skiriasi.

## 6. IŠVADOS

1. Tirtų vyrų mažiausios kraujo lipidų koncentracijos nustatytos 80 metų ir vyresnio amžiaus grupėje, moterų – 40–49 metų amžiaus grupėje. Moterų po menopauzės kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų s-CTX-I ir PINP koncentracija kraujyje yra didesnė negu moterų iki menopauzės.
2. Vyrų s-CTX-I ir PINP koncentracija kraujyje silpnai neigiamai koreliuoja su trigliceridų koncentracija, o moterų PINP koncentracija neigiamai koreliuoja su bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje.
3. Moterų, kurių T-lygmuo tarp  $-1$  ir  $-2,5$ , stuburo kaulų mineralų tankis koreliuoja su trigliceridų koncentracija ir neigiamai koreliuoja su didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija kraujyje. Vyrų, kurių T-lygmuo  $-2,5$  ir mažesnis, šlaunikaulio kaklo kaulų mineralų tankis koreliuoja su bendrojo cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje.
4. Abiejų lyčių asmenims, turintiems tris ir daugiau metabolinio sindromo komponentų, kaulų mineralų tankis didesnis, o kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų koncentracijos mažesnės, nei metabolinio sindromo neturintiems.
5. Nustatyta statistiškai reikšminga kaulų mineralų tankio priklausomybė nuo biocheminio rezorbcijos žymens s-CTX-I koncentracijos, juosmens apimties ir amžiaus abiejų lyčių asmenims. Esant metaboliniam sindromui išryškėja ir kiti veiksniai, turintys įtakos kaulų mineralų tankiui, – mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir trigliceridų koncentracija. Moterų, kurių MTL koncentracija didesnė  $1$  mmol/l, viso kūno KMT yra  $0,237$  g/cm<sup>2</sup> didesnis, o  $1$  mmol/l didesnė trigliceridų koncentracija atitinka  $0,179$  g/cm<sup>2</sup> mažesnį stuburo KMT.

## 7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Esant padidėjusiai trigliceridų koncentracijai kraujyje 50–59 metų vyrams, rekomenduojama kaulų mineralų tankį matuoti šlaunikaulio viršutinėje dalyje.
2. Esant padidėjusiai trigliceridų koncentracijai kraujyje 60–79 metų moterims, rekomenduojama ne tik išmatuoti stuburo kaulų mineralų tankį, bet ir atlikti s-CTX-I koncentracijos kraujo serume tyrimą, leidžiantį nustatyti pagreitėjusią kaulinio audinio apykaitą.
3. 50–59 metų moterims, turinčioms tris ir daugiau metabolinio sindromo komponentes, atitinkančias NCEP ATP III kriterijus, bei padidėjusią mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentraciją, rekomenduojama atlikti stuburo kaulų mineralų tankio tyrimą.

## 8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem.* 1999; 45(8 Pt 2): 1359–68.
2. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab.* 2005; 23(2): 97–104.
3. Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Mineral Res.* 2000; 15: 1537–44.
4. Desai MP, Khatkhatay MI, Bhanu Prakash KV, et al. Hormonal profiles and biochemical indices of bone turnover in Indian women. *Osteoporos Int.* 2007; 18(7): 923–9.
5. Pi YZ, Wu XP, Liu SP, et al. Age-related changes in bone biochemical markers and their relationship with bone mineral density in normal Chinese women. *J Bone Miner Metab.* 2006; 24(5): 380–5.
6. Iki M, Akiba T, Matsumoto T, et al. Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporos Int.* 2004; 15(12): 981–91.
7. Kumar KVSH, Muthukrishnan J, Verma A, et al. Correlation between bone markers and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr Pract.* 2008; 14(9): 1102–7.
8. Desai MP, Bhanuprakash KV, Khatkhatay MI, et al. Age-related changes in bone turnover markers and ovarian hormones in premenopausal and postmenopausal Indian women. *J Clin Lab Anal.* 2007; 21(2): 55–60.
9. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996; 11(3): 337–49.
10. Wu XY, Wu XP, Xie H, et al. Age-related changes in biochemical markers of bone turnover and gonadotropin levels and their relationship among Chinese adult women. *Osteoporos Int.* 2010; 21(2): 275–85.
11. Hosoda H, Fukui M, Nakayama I, et al. Bone mass and bone resorption in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2008; 57(7): 940–5.
12. Olmos JM, Hernandez JL, Martinez J, et al. B Bone turnover markers in Spanish adult men The Camargo Cohort Study. *Clin Chim Acta.* 2010; 11(19-20): 1511–5.
13. Saghafi H, Hossein-nezhad A, Rahmani M, et al. Relationship between lipid profile and bone turnover in pre and postmenopausal women. *Iranian J Publ Health.* 2008; 1: 23–29.
14. Isidori AM, Giannetta E, Pozza C, et al. Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis. *J Andocrinol Invest.* 2005; 28(10): 73–79.

15. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. 2002. [Žiūrėta 2009-11-07]. Prieiga per internetą: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>.
16. Hildrum B, Mykletun A, Hole Torstein, et al. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health*. 2007; 29(7): 220.
17. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005; 28(11): 2745–9.
18. Ervin RB. Division of health and nutrition examination surveys prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report*. 2009; 5(13): 1–7.
19. Hwang DK, Choi HJ. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporos Int*. 2010; 21(3): 425–31.
20. Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, et al. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2005; 16(12): 1506–12.
21. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; (82)9: 2915–20.
22. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: e6–e10.
23. Rizzoli R. Atlas of postmenopausal osteoporosis. Pathophysiology of postmenopausal Osteoporosis. Third edition. London: Current Medicine Group. 2010.
24. Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, et al. An Update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice. *Eur J Pharmacol*. 2006; 62(10):781–92.
25. Delmas PD. Standardization of Bone Marker Nomenclature. *Clinical Chemistry*. 2001; 47: 1497.
26. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, et al. Clinical Use of Biochemical Markers of Bone Remodeling: Current Status and Future Direction. *Osteoporos Int*. 2000; 11(6): 467–80.
27. Seibel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26(4): 97–122.
28. Price P. Vitamin K-dependent proteins. Calcium regulation and bone metabolism: basic and clinical aspects. Elsevier Science. 1987; 419–25.
29. Ivaska KK, Hentunen TA, Vaaraniemi J, et al. Release of intact and fragmented osteo-

- calcin molecules from bone matrix during bone resorption in vitro. *J Biol Chem.* 2004; 279(18): 18361–9.
30. Ivaska KK, Hellman J, Likojarvi J, et al. Identification of novel proteolytic forms of osteocalcin in human urine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 306(4): 973–80.
  31. Heuck C, Skjaerbaek C, Wolthers OD. Diurnal rhythm of serum osteocalcin in normal children. *Acta Paediatr.* 1998; 87(9): 930–2.
  32. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurement of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int.* 2000; 11(4): 281–94.
  33. Rissanen JP, Suominen MI, Peng Z, et al. Secreted tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a Marker of osteoclast number in human osteoclast cultures and the rat ovariectomy model. *Calcif Tissue Int.* 2008; 82(2): 108–15.
  34. Seibel MJ, Robins SB, Bilezikian JP. Urinary pyridinium crosslinks of collagen specific markers of bone resorption in metabolic bone disease. *Trend Endocrinol Metab.* 1992; 3(7): 263–70.
  35. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011; 22(2): 391–420.
  36. Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F, et al. Rate of forearm bone loss is associated with an increased risk of fracture independently of bone mass in postmenopausal women: the OFELY Study. *J Bone Miner.* 2005; 20(11): 1929–35.
  37. Iki M, Morita A, Ikeda Y, et al. Biochemical markers of bone turnover may predict progression to osteoporosis in osteopenic women: the JPOS Cohort Study. *J Bone Miner Metab.* 2007; 25(2): 122–9.
  38. Ivaska KK, Lenora J, Gerdhem P, et al. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(7): 2622–32.
  39. Stepan JJ, Pospichal J, Presl J, et al. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone.* 1987; 8(5): 279–84.
  40. Khosla S, Melton LJ, O’Fallon WM, et al. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(7): 2266–74.
  41. Leonora J, Ivaska KK, Obrant KJ, et al. Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int.* 2007; 18(9): 1297–305.
  42. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2000; 11(6): 55–65.
  43. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(3): 386–93.

44. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, et al. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: The OFELY Study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(10): 1813–9.
45. Szulc P, Montella A, Delmas PD. High bone turnover is associated with accelerated bone loss but not with increase fracture risk in men aged 50 and over: the prospective MINOS study. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(9): 1249–55.
46. Leonora J, Ivaska KK, Gerdhem P. Use of bone turnover markers in osteoporosis. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2010; 8(1): 1–14.
47. Kim SW, Park DJ, Park KS, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J.* 2005; 52(6): 667–74.
48. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(1): 141–51.
49. Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(4): 1370–5.
50. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010; (25)1: 72–81.
51. Eastell R, Barton I, Hannon R, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003; 18(6): 1051–6.
52. Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, et al. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(3): 394–401.
53. Reginster JY, Collette J, Neuprez A, et al. Role of biochemical markers of bone turnover as prognostic indicator of successful osteoporosis therapy. *J Bone Miner Res.* 2008; 42(5): 832–6.
54. Seibel MJ, Kang M, Geilenkeuse WJ. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem.* 2001; 47(8): 1443–50.
55. Alvarez L. Bone Markers. Important of biological variability of bone markers in clinical practice. ESCT Training course. Barcelona. 2008: 20–21.
56. Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, et al. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(1): 68–75.
57. Douglas AS, Miller MH, Reid DM, et al. Seasonal differences in biochemical parameters of bone remodeling. *J Clin Pathol.* 1996; 49(4): 284–9.
58. Vanderschueren D, Gevers G, Dequeker J, et al. Seasonal variation in bone metabolism

- in young healthy subjects. *Calcif Tissue Int.* 1991; 49(2): 84–9.
59. Qvist P, Chritgau S, Pedersen BJ, et al. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTX): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone.* 2002; 31(1): 51–61.
  60. Gerts BJ, Clemes JD, Holland SD, et al. Application of new serum assay for type I collagen cross-linked N-telopeptides: assessment of diurnal changes in bone turnover with and without alendronate treatment. *Calcif Tissue Int.* 1998; 63(2): 102–6.
  61. Karlsson KM, Karlson C, Ahlborg HG, et al. Bone turnover responses to changed physical activity. *Calcif Tissue Int.* 2003; 72(6): 675–80.
  62. Zerwekh JE, Ruml LA, Gottschalk F, et al. The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *J Bone Miner Res.* 1998; 13(10): 1594–601.
  63. Baecker N, Tomic A, Mika C, et al. Bone resorption is induced on the second day of bed rest: results of a controlled crossover trial. *J Appl Physiol.* 2003; 95(3): 977–82.
  64. Kim H, Iwasaki K, Miyake T, et al. Changes in bone turnover markers during 14-day 6–head-down bed rest. *J Bone Metab.* 2003; 21(5): 311–5.
  65. Hashidate H, Kamimura M, Nakagawa H, et al. Early changes in bone specific turnover markers during the healing process after vertebral fracture. *Open Ortop J.* 2011; 5: 32–6.
  66. Ikegami S, Kamimura M, Nakagawa H, et al. Comparison in bone turnover markers during early healing of femoral neck fracture and trochanteric fracture in elderly patients. *Orthopedic Reviews.* 2009; 1(2): 1–e21.
  67. Nielsen HK, Brixen K, Bouillon R, et al. Changes in biochemical markers of osteoblastic activity during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70(5): 1431–7.
  68. Schlemmer A, Hassager C, Risteli J, et al. Possible variation in bone resorption during the normal menstrual cycle. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129(5): 388–92.
  69. Christiansen C, Riis BJ, Nilas L, et al. Uncoupling of bone formation and resorption by combined estrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Lancet.* 1985; 2(8459): 800–1.
  70. Glover SJ, Garner P, Naylor K, et al. Establishing a reference range for bone turnover markers in young, healthy women. *Bone.* 2008; 42(4): 623–30.
  71. Schlemmer A, Hassager C. Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption. *Eur J Endocrinol.* 1999; 140(4): 332–7.
  72. Bernardi D, Zaninotto M, Plebani M. Requirements for improving quality in the measurement of bone markers. *Clin Chim Acta.* 2004; 346(1): 79–76.
  73. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56(3): 1084–93.



74. Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browing SR, et al. Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(11): 1850–8.
75. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2008; 19(12): 1683–704.
76. Leeming DJ, Koizumi M, Byrjalsen I, et al. The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(1): 32–8.
77. Marowska J, Kobylinska M, Lukaszkiwicz J, et al. Pyridinium crosslinks of collagen as a marker of bone resorption rates in children and adolescents: normal values and clinical application. *Bone.* 1996; 19(6): 669–77.
78. Ohishi T, Takahashi M, Kawana K, et al. Age-related changes of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in Japanese subjects. *Clin Invest Med.* 1993; 16(5): 319–25.
79. Adami S, Bianchi G, Brandi BM, et al. Determinants of bone turnover markers in healthy premenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2008; 82(5): 341–7.
80. Chaitou A, Boutroy S, Vilayphiou N, et al. Association between bone turnover rate and bone microarchitecture in men: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(11): 2313–23.
81. Styczynska H, Lis K, Sobanska I, Pater A. Osteoprotegerin and bone turnover markers in uncomplicated pregnancy. *eJIFCC.* 2008; 19: 10–20. [Žiūrēta 2011-04-20]. Prieiga per internetą: <http://www.ifcc.org/PDF/190404200804.pdf>.
82. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(9): 1614–21.
83. Bauer DC, Garnero P, Harrison SL, et al. Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(12): 2032–8.
84. Holinka CF, Christiansen C, Tian XW, Ausmanas MK. Ethnic differences in levels of bone and cartilage biomarkers and hormonal responsiveness in nine groups of postmenopausal Asian women: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Climacteric.* 2008; 11(1): 44–54.
85. Leder BZ, Araujo AB, Travison TG, McKinlay JB. Racial and ethnic differences in bone turnover markers in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(9): 3453–7.
86. Holvik K, Meyer HE, Sogaard AJ, et al. Biochemical markers of bone turnover and their relation to forearm bone mineral density in persons of Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway: The Oslo Health Study. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155(5): 693–9.

87. Finkelstein JS, Sowers MF, Greendale GA, et al. Ethnic variation in bone turnover in pre- and early perimenopausal women: effects of anthropometric and lifestyle factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(7): 3051–56.
88. Pouilles JM, Tremollieres FA, Ribot C. Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: physical and biochemical characteristics. *Osteoporos Int.* 2006; 17(2): 193–200.
89. Zhou XW, Wu XY, Luo L, et al. The relationship between bone turnover markers and BMD decreasing rates in Chinese middle-age women. *Clin Chim Acta.* 2011; 412 (17–18):1648–57.
90. Yan L, Prentice A, Zhou B, et al. Age and gender-related differences in bone mineral status and biochemical markers of bone metabolism in northern Chinese men and women. *Bone.* 2002; 30(2): 412–5.
91. Srivastava AK, Vliet EL, Lewiecki EM, et al. Serum and urine bone markers in the management of osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(7): 1015–26.
92. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, et al. Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporos Int.* 2002; 13(4): 348.
93. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, et al. Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. *Osteoporos Int.* 1999; 10(5): 408–15.
94. Veitch SW, Findlay SC, Hamer AJ, et al. Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. *Osteoporos Int.* 2006; 17(3): 364–72.
95. Akesson K, Kakonen SM, Josefsson PO, et al. Fracture-induced changes in bone turnover: a potential confounder in the use of biochemical markers in osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2005; 23(1): 30–5.
96. Obrant KJ, Ivaska KK, Gerdhem P, et al. Biochemical markers of bone turnover are influenced by recently sustained fracture. *Bone.* 2005; 36(5): 786–92.
97. Fohr B, Dunstan CR, Seibel MJ. Markers of bone remodeling in metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003; 88(11): 5059–75.
98. Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(5): 953–68.
99. Dane F, Turk HM, Sevinc A, et al. Markers of bone turnover in patients with lung cancer. *J Natl Med Assoc.* 2008; 100(4): 425–8.
100. Salminen EK, Kallioinen MJ, Ala-Houhala MA, et al. Survival markers related to bone metastases in prostate cancer. *Anticancer Res.* 2006; 26(6C): 4879–84.
101. Chung YC, Ku CH, Chao TY, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity is a useful bone marker for monitoring bone metastases in breast cancer patients after treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(3):424–8.

102. Papakitsou EF, Margioris AN, Dretakis KE, et al. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 47(3): 185–93.
103. Lofman O, Magnusson P, Toss G, et al. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study. *Clin Chim Acta*. 2005; 356(1–2): 67–75.
104. Goff DC, Bertoni AG, Kramer H, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006; 113(5): 647–56.
105. Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, et al. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone*. 2002; 30(6): 886–90.
106. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, et al. Evidence- based guidelines for the use of biochemical markers, bone turnover: Consensus of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract CME*. 2009; 63(1): 19–26.
107. Delmas PD. Advances in osteoporosis research using biochemical markers of bone turnover. 22nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2000.
108. Martinez J, Olmos JM, Hernandez JL, et al. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women the Camargo cohort study. *Clin Chim Acta*. 2009; 409(1–2): 70–4.
109. Steinhagen-Thiessen E, Bramlage P, Lösch C, et al. Dyslipidemia in primary care – prevalence, recognition, treatment and control: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol*. 2008; 7: 31.
110. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999; 286(5446): 1946–49.
111. Huang MS, Morony S, Lu J, et al. Atherogenic phospholipids attenuate osteogenic signaling by BMP-2 and parathyroid hormone in osteoblasts. *J Biol Chem*. 2007; 282(29): 21237–43.
112. Graham LS, Tintut Y, Parhami F, et al. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(11): 2460–9.
113. Hirasawa H, Tanaka S, Sakai A, et al. ApoE gene deficiency enhances the reduction of bone formation induced by a high-fat diet through the stimulation of p53-mediated apoptosis in osteoblastic cells. *J Bone Miner Res*. 2007; 22(7): 1020–30.
114. Berger C, Langsetmo L, Joseph L, et al. Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. *CMAJ*. 2008; 178(13): 1660–8.
115. DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care*. 2001; 24(5): 925–32.
116. Haring R, Baumeister SE, Volzke H, et al. Prospective association of low total testos-

- terone concentration with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 18(1): 86–96.
117. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, et al. A Mutation in the LDL Receptor–Related Protein 5 Gene Results in the Autosomal Dominant High–Bone-Mass Trait. *Am J Hum Genet*. 2002; 70(1): 11–9.
  118. Gerdes LU, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L. Regional and Hormone-Dependent Effects of Apolipoprotein E Genotype on Changes in Bone Mineral in Perimenopausal Women. *JBMR*. 2001; 16(10): 1906–16.
  119. Cui LH, Shin MH, Chung EK, et al. Association between bone mineral densities and serum lipid profile of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporosis Int*. 2005; 16: 1975–81.
  120. Poli A, Bruschi F, Cesana B, et al. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2003; 102(5 Pt 1): 922–6.
  121. Wu LY, Yang TC, Kuo SW, et al. Correlation between bone mineral density and plasma lipids in Taiwan. *Endocr Res*. 2003; 29(3):317–25.
  122. Adami S, Braga V, Zamboni M, et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int*. 2004; 74(2): 136–42.
  123. Makovey J, Chen JS, Hayward C, et al. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone*. 2009; 44(2): 208–13.
  124. Hsu Yi-Hsiang, Venners SA, Terwedow HA, et al. 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(1): 146–54.
  125. Vesper H, Cosman F, Endres DB, et al. Application of biochemical markers of bone turnover in the assessment and monitoring of bone diseases; Approved Guideline, USA Pennsylvania. 2004; 24(22): 2–33.
  126. Lieb W, Gona P, Larson MG, et al. Biomarkers of osteoprotegerin pathway. Clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(9): 1849–54.
  127. Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A, et al. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2): 608–11.
  128. Garcia-Martin A, Cortes-Berdonces M, Luque-Fernandez I, et al. Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2011; 18(5): 537–41.
  129. Wood AD, Hardcastle AD, Duthie GG, et al. Relationship between serum lipids and markers of bone health in post-menopausal women. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010; 69: 123.

130. Brownbill RA, Ilich JZ. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health*. 2006; 15(3): 261–70.
131. Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Relationship between bone biochemical markers versus glucose/lipid metabolism and atherosclerosis; a longitudinal study in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 92(3): 393–9.
132. Dennison EM, Syddall HE, Aihie Sayer A, et al. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire cohort study. *QJM*. 2007; 100(5): 297–303.
133. Deen D. Metabolic syndrome: time for action. *Am Fam Physician*. 2004; 69(12): 2875–82.
134. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, et al. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF. 2006. [Žiūrėta 2009-10-10]. Prieiga per internetą: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf).
135. Iacobellis G, Iorio M, Napoli N, et al. Relation of adiponectin vifastin and bone mineral density in patient with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34(1): e12–5.
136. Greco EA, Fornari R, Rossi F, et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(6): 817–20.
137. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fracture in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int*. 2009; 84(1): 45–5.
138. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamaguchi M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res*. 2009; 24(4): 702–9.
139. Barry D, Petry N. Gender differences an association between stressful life events and body mass index. *Prev Med*. 2008; 47(5): 498–503.
140. Pi M, Chen L, Huang MZ, et al. GPRC6A null mice exhibit osteopenia, feminization and metabolic syndrome. *PLoS One*. 2008; 3(12): e3858.
141. Gustienė O, Šlapikas R, Klumbienė J, et al. Metabolinio sindromo paplitimas tarp vidutinio amžiaus Kauno gyventojų. *Medicina*. 2005; 41(10): 867–75.
142. Domarkienė S, Černiauskienė LR, Rėklaitienė R, ir kt. Metabolinio sindromo ir jo komponentų paplitimas tarp vidutinio amžiaus Kauno gyventojų. *Lietuvos Endokrinologija*. 2004; 12(3-4): 116–21.
143. Miniauskienė G, Jašinskas V. Metabolinio sindromo ir jo komponentų sąsajos su akies obuolio junginės kraujagyslių pokyčiais. *Medicina*. 2008; 44(2): 100–9.
144. Butnorienė J, Norkus A, Bunevičius R, Lašas L. Metabolinio sindromo diagnostikos kriterijų įvertinimas nustatant atsparumą insulinui. *Medicina*. 2006; 42(6): 455–62.
145. Rinkūnienė E, Dženkevičiūtė V, Badarienė J, ir kt. Modifikuojamų ir nmodifikuo-

- jamų kardiovaskulinių rizikos veiksnių įtaka metabolinio sindromo išsivystymui pacientams, sergantiems koronarine širdies liga. *Medicinos teorija ir praktika*. 2011; 17(2): 168–74.
146. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based U. S. sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(11): 4161–4.
  147. Kim KC, Shin DH, Lee SY, et al. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med J*. 2010; 51(6): 857–63.
  148. Song SW, Kim KS, Hwang YN, et al. The relationship between the level of serum lipids and bone metabolism among pre and postmenopausal women. *Bone*. 2011; 48: S187–S203.
  149. Shaffer JR, Kammerer CM, Rainwater DL, et al. Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: the San Antonio family osteoporosis study. *Calcif Tissue Int*. 2007; 81(6): 430–41.
  150. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation. World Health Organization. Geneva. 1999; 31–32.
  151. Hernandez JL, Olmos JM, Ramos C, et al. Serum lipids and bone metabolism in Spanish men: the Camargo cohort study. *Endocr J*. 2010; 57(1): 51–60.
  152. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(1): 45–9.
  153. Im JA, Yu BP, Jeon JY, et al. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta*. 2008; 396(1-2): 66–9.
  154. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, et al. Increased bone turnover in patient with hypercholesterolemia. *Enocr J*. 2008; 55(1): 143–51.
  155. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med*. 2005; 118(12): 1414.e1–e5.
  156. Gotoh M, Mizuno K, Ono Y, et al. High blood pressure, bone-mineral loss and insulin resistance in women. *Hypertens Res*. 2005; 28(7): 565–70.
  157. Mussolino ME, Gillum RF. Bone mineral density and hypertension prevalence in postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol*. 2006; 16(5): 395–9.
  158. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2001; 14(1Pt1): 704–7.
  159. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Jones J, et al. Biochemical markers of maternal bone turnover are elevated in pre-eclampsia. *BJOG*. 2001; 108(3): 258–62.
  160. Stepien E, Wypasek E, Stopyra K, et al. Increased levels of bone remodeling biomarkers

- (osteoprotegerin and osteopontin) in hypertensive individuals. *Clin Biochem.* 2011; 44(10–11): 862–31.
161. Peterz-Castrillon JL, Justo I, Silva J, et al. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women. *J Hum Hypertens.* 2003; 17(2): 107–10.
162. Olmos JM, Hernandez JL, Martinez J, et al. Bone turnover markers and bone mineral density in hypertensive postmenopausal women on treatment. *Maturitas.* 2010; 65(4): 396–402.
163. Tekin GO, Kekilli E, Yagmur J, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors and bone mineral density in post menopausal women undergoing coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2008; 131(1): 66–9.
164. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. U.S. Department of health and human services. 2004. [Žiūrēta 2010-10-12]. Prieiga per internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9623>.
165. Saleen U, Mosley TH, Kullo JI. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(7): 1474–8.
166. Hernandez JL, Olmos JM, Pariente E, et al. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort Study. *Menopause.* 2010; 17(5): 955–61.
167. Fawzy T, Muttappallymyalil J, Sreedharan J, et al. Association between Body Mass Index and Bone Mineral Density in Patients Referred for Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Ajman, UAE. *J Osteoporos.* 2011. [Žiūrēta 2011-05-22]. Prieiga per internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135277/pdf/JOSTEO2011-876309.pdf>
168. Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, et al. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(2): 292–7.
169. Caillot-Augusseau A, Lafage-Proust MH, Margailan P, et al. Weight gain reverses bone turnover and restores circadian variation of bone resorption in anorexic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 52(1):113–21.
170. Papakitsou EF, Margioris AN, Dretakis KE, et al. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas.* 2002; 47(3):185–193.
171. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, et al. Bone mineral density and nutritional profile in morbidly obese women. *Obes Surg.* 2010; 20(10): 1372–9.
172. Tan A, Gao Y, Yang X, et al. Low serum osteocalcin level is a potential marker for metabolic syndrome: results from a Chinese male population survey. *Metabolism.* 2011; 60(8): 1186–92.



173. Yeap BB, Chubb SAP, Flicker L, et al. Reduced serum total osteocalcin is associated with metabolic syndrome in older men via waist circumference, hyperglycemia, and triglyceride levels. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163(2): 265–72.
174. Boyanov M, Bakalov D, Boneva Z. Bone mineral density in men with and without the metabolic syndrome. *Aging Male.* 2009; 12(2/3): 62–5.
175. Yaturu S, Humphrey S, Landry C, et al. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* 2009; 15(1): CR5–9.
176. Jeon YK, Lee JG, Kim SS, et al. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocr J.* 2011; 58(2): 87–93.
177. Von Muhlen D, Safii S, Jassai SK, et al. Association between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int.* 2007; 18(10): 1337–44.
178. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, et al. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone.* 2009; 45(2): 174–9.
179. Tseng YH, Huang KC, Liu ML, et al. Association between metabolic syndrome (MS) and bone mineral loss: a cross-sectional study in Puli Township in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009; 49(2): S37–S40.
180. Kim HY, Choe JW, Kim HK, et al. Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86(5): 350–8.
181. Pasco J, Henry MJ, Korn S, et al. The metabolic syndrome and bone mineral density in a random sample of Australian men. *JMHG.* 2007; 4(3): 298–9.
182. Szulc P, Varennes A, Delmas PD, et al. Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk—the MINOS study. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(6): 1446–54.
183. Babor TF, Higgins-Biddle J C. Brief intervention For Hazardous and Harmful Drinking, A Manual for Use in Primary Care. World Health Organization. 2001; 30–33. [Žiūrėta 2008-02-28]. Prieiga per internetą: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_MSD\\_MSB\\_01.6b.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6b.pdf).
184. Farra JC, Ginneken SB, Gual A., et al. Handbook for action to reduce alcohol-related harm. WHO; 2009. [Žiūrėta 2010-10-20]. Prieiga per internetą: [http://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0012/43320/E92820.pdf](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0012/43320/E92820.pdf).
185. International Physical Activity Questionnaire. IPAQ\_SHOT\_SELF\_ADM\_Lithuanian. [Žiūrėta 2008-02-28]. Prieiga per internetą: <http://www.ipaq.ki.se/downloads.htm>.
186. Mancia G, De Backer G, Vahanianet A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).



- Eur Heart J. 2007; 2(12): 1462–1536. [Žiūrėta 2008-03-20]. Prieiga per internetą: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/28/12/1462.full#sec-2>.
187. World Health Organization (1995) Physical status; the use and interpretation of anthropometry. Technical report series 854. WHO, Geneva. [Žiūrėta 2008-02-15]. Prieiga per internetą: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_854.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854.pdf).
  188. National health and nutrition examination survey (NHANES). Anthropometry procedures manual. 2007; 3–15. [Žiūrėta 2008-01-28]. Prieiga per internetą: [http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\\_07\\_08/manual\\_an.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf).
  189. Reiner Z, Catapano AL, Da Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2011; 32:1769–1818.
  190. Ebeling PR, Peterson JM, Riggs BL. Utility of type I procollagen propeptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone diseases. J Bone Miner Res. 1992; 7(11): 1243–50.
  191. Tsai KS, Pan WH, Hsu SHJ, et al. Sexual differences in bone markers and bone mineral density of normal Chinese. Calcif Tissue Int. 1996; 59(6): 454–60.
  192. Filip RS, Zagorski J. Age- and BMD-related differences in biochemical markers of bone metabolism in rural and urban women from Lublin Region, Poland. Ann Agric Environ Med. 2004; 11(2): 255–9.
  193. Ermakova IP, Buzulina VP, Prochenko IA, et al. Level of aminoterminal type I procollagen propeptide the bone formation marker in the sera of healthy males. Klin Lab Diagn. 2007; 5: 13–5.
  194. Nabipour I, Larijani B, Jafari SM, et al. Reference Database of CrossLaps and Osteocalcin for a Healthy Iranian Population. Arch Iranian Med. 2008; 11 (2): 203–206.
  195. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. J Bone Miner Res. 2009; 24(5): 785–91.
  196. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, et al. Bone mineral density and nutritional profile in morbidly obese women. Obes Surg. 2010; 20(10): 1372–9.
  197. Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy, young, premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium, and the United State. J Bone Miner Res. 2009; 24(3): 389–97.
  198. Saleem U, Mosley TH, Kullo JI. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010, 30(7): 1474–8.
  199. Szulc P, Garnero P, Munoz F, et al. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men. J Bone Miner Res. 2001; 16(9): 1642–50.
  200. Shan PF, Wu XP, Zhang H, et al. Age-related changes of serum bone alkaline phosphatase activity in Chinese men. J Bone Miner Res. 2001; 16(9): 1642–50.

- tase and cross-linked C-telopeptides of type I collagen and the relationship with bone mineral density in Chinese women. *Clin Chim Acta*. 2006; 366(1-2): 233-8.
201. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defines metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52(2): 1210-4.

## 9. PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI

### Moksliniai straipsniai disertacijos tema

1. Piličiauskienė R, Alekna V, Tamulaitienė M. Kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų sąsajos su amžiumi ir kaulų mineralų tankiu. *Gerontologija*. 2010; 11(4): 204–210.
2. Piličiauskienė R, Tamulaitienė M, Kalibatienė D, Alekna V. Kaulinio audinio apykaitos žymenų sąsajos su kai kuriais metabolinio sindromo komponentais. *Medicinos teorija ir praktika*. 2011; 17(4): 473–479.
3. Piličiauskienė R, Alekna V, Tamulaitienė M, Urbonienė J. Vyrų ir moterų po menopauzės kaulų mineralų tankio sąsajos su kraujo lipidais. *Gerontologija*. 2011; 12(1): 18–25.

### Tezės ir skaityti pranešimai mokslinėse konferencijose

1. Piliciauskiene R, Alekna V, Tamulaitiene M. Biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in elderly women. 3rd Baltic Congress of Osteoporosis. September 3–4, 2010. Riga, Latvia. (Žodinis pranešimas).
2. Piliciauskiene R, Alekna V, Tamulaitiene M. The relationship between bone turnover markers and components of metabolic syndrome. European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis, ECCEO11–IOF, March 23–26, 2011. Valencia, Spain. (Stendinis pranešimas).
3. Tamulaitiene M, Piliciauskiene R, Alekna V. Association Between Lipid Profile and Bone Turnover in elderly women and men. The American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR. 2011 Annual Meeting, September 16–20, 2011. San Diego, California, USA. (Stendinis pranešimas).
4. Alekna V, Piliciauskiene R, Tamulaitiene M. Association between bone turnover markers and lipid profile in men and women. IOF-ECCEO12 European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis. March 21–24, 2012. Bordeaux, France. (Stendinis pranešimas).

### Kiti straipsniai

1. Piličiauskienė R, Tamulaitienė M, Alekna V. Kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų klinikinė reikšmė. *Gerontologija*. 2010; 11(2): 111–119.





## VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS  
M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius, tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt**PRITARIMAS LEIDIMO PAPILDYMIUI**

2010-10-06 Nr.158200-10-209-056LP26

## 1. Mokslo darbo kryptis

Ligų etiopatogenezė, diagnostika, gydymas, rehabilitacija ir prevencija:  
fundamentiniai ir klinikiniai tyrimai.

## 1.1. Mokslinio darbo fragmento pavadinimas

Fundamentiniai ir klinikiniai tyrimai, inovatyvios technologijos.

## 1.1.1. Biomedicininio tyrimo pavadinimas

Kaulinio audinio apykaitos biocheminių žymenų ir vitamino D amžiniai pokyčiai bei  
sąsajos su kai kuriais medžiagų apykaitos rodikliais.

Protokolo Nr: NOC-BZD11

Versijos Nr: 03

Data: 2010-06-21

Asmens informavimo forma ir Informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):

Versijos Nr: 02

Data: 2010 04 12

Anketa (lietuvių kalba):

Versijos Nr: 02

Data: 2010 04 12

Pagrindinis tyrėjas:

Rima Piličiauskienė

Biomedicininio tyrimo vieta:

Įstaigos pavadinimas: VU Medicinos fakultetas

Įstaigos adresas: M.K.Čiurlionio 21, LT-03101 Vilnius

Įstaigos pavadinimas: VšĮ „Nacionalinis osteoporozės centras“

Įstaigos adresas: A. Juozapavičiaus g. 3-105, 09310 Vilnius

Pritarimas leidimo papildymui ir leidimas atlikti biomedicininį tyrimą išduotas Vilniaus Regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2010/10), vykusio 2010 m. spalio 05d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Gytis Andrulionis	teisė	taip
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	ne
6	doc.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	ne
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkas



Gytis Andrulionis



## 5. GYVENIMO BŪDAS

### 1. RŪKYMAS

1. Nerūkanti (-is) ir niekada anksčiau nerūkė

2. Rūkanti (-is)  rūko nuo: 

metai			mėn.			d.			

 surūko cigarečių per parą 

--	--	--	--

3. Ankščiau rūkė  nerūko nuo: 

metai			mėn.			d.			

### 2. ALKOHOLIS

1. Nevartoja ir niekada anksčiau nevaratojo

2. Vartoja  vartoja nuo: 

metai			mėn.			d.			

*pildoma vartojantiems*

Gėrimo rūšis	Suvartoja per savaitę (litrais)	Gėrimo stiprumas (°)	SAV (per savaitę)
degtinė			
viskis			
brendis, konjakas			
trauktinė			
likeris			
šampanas			
vynas			
alus			
<i>Iš viso standartinių alkoholio vienetų (SAV) :</i>			

3. Ankščiau vartojo  nevaratojo nuo: 

metai			mėn.			d.			

### 3. FIZINIS AKTYVUMAS

1. Didelis

2. Vidutinis

3. Mažas

## 6. ANAMNEZĖS DUOMENYS

### 1. LIGOS

Taip Ne

Taip Ne

- |   |  |
|---|--|
| 1. Pedžeto liga <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne                 | 12. Skrandžio - žarnų ligos* <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne |
| 2. Osteomaliacija <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne               | 13. Cukrinis diabetas <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne        |
| 3. Reumatoidinis artritas <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne       | 14. Psichikos ligos* <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne         |
| 4. Histerektomija <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne               | 15. Inkstų ligos* <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne            |
| 5. Abipusė ovariectomija <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne        | 16. Vit D deficitas <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne          |
| 6. Skydliaukės ligos* <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne           | 17. Koronarinė širdies liga <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne  |
| 7. Hyper ar hipotirozė <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne          | 18. Miokardo infarktas <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne       |
| 8. Hyper ar hypoparatiroidizmas <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne | 19. Arterinė hipertenzija <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne    |
| 9. Piktybiniai navikai* <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne         | 20. Kepenų ligos* <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne            |
| 10. Antinksčių ligos* <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne           | 21. Kitos* <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne                   |
| 11. Galvos smegenų insultas <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne     |  |

\* Jeigu "taip", išvardinti: \_\_\_\_\_





