

## БИОХИМИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Корноухова Л.А.<sup>1,2</sup>, Эмануэль В.Л.<sup>2</sup>, Денисов Н.Л.<sup>3</sup>

### РОЛЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА

<sup>1</sup>АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», 196158, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, 190103, Санкт-Петербург, Россия

Целью настоящей работы стало определение информативности щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция ( $Ca_{\text{общ}}$ ) в качестве предикторов для диагностики остеопороза. Лабораторными методами 2451 человек распределены в две группы по наличию/отсутствию метаболического синдрома (МС+/МС-): 1946 женщин (МС – 1119, МС+ 827) и 505 мужчин (МС – 264, МС+ 241). Исключены пациенты с лабораторными признаками патологии печени. У женщин: МС+ уровни ЩФ и  $Ca_{\text{общ}}$  значительно отличаются от МС- ( $p < 0,0001$ ), для мужчин различий не выявлено. С ЩФ синхронно изменяются показатели ТГ, ХсЛПВн, ХсЛПНП, АЛТ, АСТ,  $Ca_{\text{общ}}$ , демонстрирующие достоверную связь ( $p < 0,001$ ), показатели не превышают пороговых значений. МС – женщины в пре- и постменопаузе достоверно различаются по ЩФ: 63,90 Е/л vs 79,10 Е/л ( $p < 0,0001$ ).

Ключевые слова: остеопороз; висцеральная жировая ткань; метаболический синдром; щелочная фосфатаза; общий кальций.

Для цитирования: Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л., Денисов Н.Л. Роль жировой ткани и лабораторные предикторы развития первичного остеопороза. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (4): 205-211. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-205-211>

Kornoukhova L.A.<sup>1,2</sup>, Emanuel V.L.<sup>2</sup>, Denisov N.L.<sup>3</sup>

#### THE ROLE OF ADIPOSE TISSUE AND LABORATORY PREDICTORS OF PRIMARY OSTEOPOROSIS

<sup>1</sup>North-Western Centre of Evidence-based Medicine Co;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Clinic for Advanced Medical Technologies, Saint Petersburg University

The purpose of this work was to determine the information content of alkaline phosphatase (ALP), total calcium (Ca) as predictors for the diagnosis of osteoporosis. By laboratory methods, 2451 people were divided into two groups according to the presence/absence of metabolic syndrome (MetS+ / MetS-): 1946 women (MetS- 1119, MetS+ 827) and 505 men (MetS- 264, MetS+ 241). Patients with laboratory signs of liver pathology are excluded.

In women: MetS+ levels of ALP and Ca significantly differ from MetS- ( $p < 0.0001$ ), no differences were found for men. ALP synchronously change the indicators of TG, HDL, LDL, ALT, AST, Ca, demonstrating a positive relationship ( $p < 0.001$ ), the indicators do not exceed the threshold values. MetS- women in pre- and postmenopausal women significantly differ in ALP: 63.90 E/l vs 79.10 E/l ( $p < 0.0001$ ).

Keywords: osteoporosis; visceral adipose tissue; the metabolic syndrome; alkaline phosphatase; total calcium.

For citation: Kornoukhova L. A., Emanuel V. L., Denisov N. L. The role of adipose tissue and laboratory predictors of primary osteoporosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65(4): 205-211 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-205-211>

For correspondence: Kornoukhova L.A., Director for laboratory diagnostics of NWCoEBM JSC; assistant of the Department of clinical laboratory diagnostics with the course of molecular medicine; e-mail: [kornouchova@mail.ru](mailto:kornouchova@mail.ru)

#### Information about authors:

Kornoukhova L.A., <https://orcid.org/0000-0002-3840-1032>.

Emanuel V.L., <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 04.02.2020

Accepted 17.02.2020

Для корреспонденции: Корноухова Любовь Александровна, зам.ген. дир-ра по лаб. диагностике АО «СЗЦДМ»; ассистент каф. клин. лаб. диагностики с курсом мол. медицины; e-mail: [kornouchova@mail.ru](mailto:kornouchova@mail.ru)

Сегодня значимым направлением развития клинической лабораторной диагностики является разработка лабораторных предикторов и методов ранней неинвазивной диагностики заболеваний.

Ожирение и остеопороз являются двумя наиболее важными заболеваниями, тесно связанными с увеличением распространенности как смертности, так и заболеваемости во всем мире [1, 2]. Устойчиво мнение о защитной роли ожирения при остеопорозе [3], но последние данные свидетельствуют о том, что ожирение и, следовательно, жировая масса могут оказаться факторами риска снижения плотности костной ткани и переломов [4].

Остеопороз можно определить как скелетное расстройство, характеризующееся снижением прочности костей, что приводит к повышенному риску перелома. Прочность кости отражает интеграцию двух основных характеристик: плотности кости и качества кости. Остеопороз является наиболее распространенной основной причиной переломов [5].

Для того чтобы лучше понять связь между костью и жировой тканью, важно правильно интерпретировать результаты, представленные в литературе. Так, большинство данных подтверждают то, что жировая ткань оказывает независимое влияние на костное remodelирование. Механизм реализуется через механическую нагрузку, которая стимулирует образование костной ткани, конверсию андрогенов в эстрогены в жировой ткани, снижение сывороточного уровня глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), повышение сывороточного уровня лептина, повышение продукции инсулинового фактора роста и гиперинсулинемию, что приводит к увеличению костной массы. Однако, высокая механическая нагрузка и низкая физическая подвижность увеличивает риск переломов [6].

Патофизиологические основы ассоциированной с ожирением потери костной массы изучены недостаточно. Липиды и липопротеины являются важными регуляторами физиологических характеристик скелета и, ингибируя остеобласт, повышают дифференцировку остеокластов. Учитывая, что остеобласты и адипоциты происходят от общей мезенхимальной стволовой клетки, изменение активности регуляторных путей может параллельно приводить не только к подавлению остеобластов и уменьшению костной массы через возрастное накопление жира в костном мозге, но и к аналогичной активности жировой ткани у лиц с ожирением, что позволяет предположить ее вовлечение в снижение костеобразования [6].

В настоящее время наиболее точными методами оценки ожирения, строго коррелирующими с общим объемом жировой клетчатки, являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с расчетом жировой ткани на уровне 3-5 поясничных позвонков [7]. Клинические антропометрические показатели легко получить, они предлагают возможность диагностики в первичном звене и не имеют неудобств. Вместе с тем оценка массы тела, окружности талии, индекса массы тела Кетле (ИМТ) неоднозначно выявляют метаболические расстройства и остеопороз, так как не учитывают расположение

и распределение абдоминальной жировой ткани: висцеральное, подкожное, эктопическое (в печени, костном мозге, мышцах) [6, 8, 9]. Последние данные свидетельствуют о том, что висцеральная и костномозговая жировая ткань ассоциированы с более низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), большей кортикальной пористостью, более низкой скоростью образования костной ткани и более низким объемом костной трабекулы и жесткостью [6]. В отличие от этого, подкожная жировая ткань, как представляется, является защитной или нейтральной в отношении здоровья костей.

В исследовании М.А. Bredella et al. [10] для здоровых молодых мужчин и женщин с ожирением показана корреляция между МПКТ и липидами скелетных мышц, печени и костного мозга, оцененными с помощью <sup>1</sup>H-магнитно-резонансной спектроскопии (<sup>1</sup>H-MPC), триглицеридами (ТГ) крови, продемонстрировано, что уровень ХсЛПВП обратно связан с содержанием жира в костном мозге. Это позволило авторам предположить, что эктопический и сывороточные уровни липидов зависят от тех же факторов, что и костный мозг, и могут быть потенциально вредными для здоровья костей. В другом исследовании этими же авторами показано, что трабекулярная МПКТ при компьютерной томографии обратно связана с возрастом и висцеральной жировой тканью (ВЖТ,  $p < 0,001$ ), в то время как не выявлено достоверных ассоциаций между МПКТ и абдоминальным подкожным жиром или ИМТ ( $p = 0,1$ ), 25-гидроксивитамином D (25ОНD), эстрадиолом, тестостероном или глобулином, связывающим половые гормоны ( $p = 0,3-0,8$ ) [11].

Высокий уровень выявления людей с ожирением поддерживает потребность в постоянной актуализации знаний, изучении проблемы с помощью новых технологий, что позволяет получать новые, статистически достоверные результаты. Предложены для практического применения разнообразные скрининговые коэффициенты для оценки висцерального ожирения, отражающих наличие факторов риска и метаболических нарушений.

Оценивается применение расчетных параметров, например, индекса висцерального ожирения (англ. Visceral Adiposity Index, VAI) как маркера дисфункции жировой ткани [12]. Индекс VAI получен по формулам, предложенным М.С. Amato и соавт. [12], с использованием антропометрических (пол, окружность талии, ИМТ) и лабораторных (ТГ, ХсЛПВП) показателей, показывает сильную корреляцию с висцеральной жировой массой, определенной методами МРТ.

Коэффициент накопления продуктов липидов (англ. Lipid Accumulation Product, LAP) по формулам Н. Kahn и соавт. [13] – относительно новый маркер для измерения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с использованием уровня ТГ и антропометрических данных (пол, окружность талии).

Предложена модель прогнозирования выраженной жировой дистрофии печени для ранней диагностики жировой дегенерации печени (ЖДП) с поражением более 32% гепатоцитов на основе расчетного индекса «Предиктор СП32», сравнимого по чувствитель-

ности и специфичности с инструментально – диагностическими методами первой линии диагностики, включающая использование независимых переменных: коэффициента LAP ( $p = 0,0096$ ), уровней АЛТ ( $p = 0,0024$ ), глюкозы крови натощак ( $p = 0,0104$ ) и ХсЛПВП ( $p = 0,0463$ ) [14].

Данные последних исследований позволяют переосмыслить схемы патогенеза ожирения и по-новому оценить роль лабораторных предикторов и маркеров патологических состояний. Наряду с глубоким изучением механизмов развития метаболического синдрома (МС), диабета 2 типа, атеросклероза, остаются недостаточно освещенными другие возможные клинико-лабораторные синдромы, в частности остеопороз.

Цель исследования: определить информативность щелочной фосфатазы общей (ЩФ), общего кальция ( $Ca_{\text{общ}}$ ) в качестве предикторов для диагностики остеопороза.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ базы данных медицинской документации МИС «Эконбол 3» с результатами обследований, полученными в ходе обращений в АО «Северо-Западный центр доказательной медицины». Изучены показатели 5800 пациентов, отобранные из 80 000 записей, имеющих сочетание исследований ЩФ и  $Ca_{\text{общ}}$ , 42% (2442 человека) из которых обращались в динамике. Проанализированы данные пациентов, соответствующих первичным критериям отбора: проведение комплекса лабораторных исследований, включающего следующие показатели – ЩФ, аланин-аминотрансфераза (АЛТ), аспартат-аминотрансфераза (АСТ), общий билирубин (ОБ), глюкоза крови натощак (ГЛ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП) и низкой плотности (ХсЛПНП),  $Ca_{\text{общ}}$ ; некоторые показатели определены частично (гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), кальций ионизированный ( $Ca_{\text{ион}}$ ), остеокальцин, паратгормон, витамин Д- 25 ОН). Все лабораторные исследования проведены на базе лаборатории АО «Северо-Западный центр доказательной медицины».

В исследование не включались пациенты с минимальными лабораторными признаками патологии печени и желчевыводящих путей (любое превышение референсного интервала АСТ, АЛТ, ОБ, ГГТ). Также

исключены лица с превышением уровня ЩФ > 250 Е/л.

Для выбора точек отсечения компонентов метаболического синдрома изучены требования нескольких документов [15, 16]. Дополнительные факторы метаболического риска (МФР) определены по критериям метаболического синдрома АНА/IDF/NHLBI/IAS/WHF/IASO (2009, [16]), позволяющим учитывать наличие МС без учета клинических данных (информации об окружности талии, уровне артериального давления), по лабораторным показателям следующим образом: ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л, ХсЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л и ХсЛПВП  $< 1,3$  ммоль/л, уровень глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л. Пациенты с менее трех МФР считались метаболически «здоровыми» (МС-), с тремя МФР определялись как метаболически нездоровые (МС+). Учитывая, что мы использовали только лабораторные критерии для оценки метаболической патологии, из исследования исключены пациенты с отсутствием МФР в возрасте более 50 лет, имеющие 1-2 МФР до 50 лет.

В соответствии с критериями исключения в исследование включено 1946 женщин (МС – 1119, МС+ 827) и 505 мужчин (МС – 264, МС+ 241).

Взятие крови производили из локтевой вены утром натощак после не менее чем 12 часов голодания. Все анализы определены в сыворотке или плазме. Анализ биохимических параметров тестов выполнялся при помощи стандартизированных методов на автоматических анализаторах Olympus AU- 5800 фирмы «Beckman Coulter» (США). Реактивы поставлены компанией-производителем анализаторов. В обязательном порядке проведен внутренний контроль и внешний контроль качества.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием статистического пакета MedCalc (MedCalc Software, Бельгия) и программы Microsoft Exel (Microsoft, США). Уровень статистической значимости исследования составлял 5% (или 0,05). Использованы параметрические методы для нормального распределения (дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента), в остальных случаях — непараметрические методы (критерии Манна–Уитни). Для описания представлены абсолютные числа и про-

Таблица 1

Уровни щелочной фосфатазы и общего кальция при разных метаболических фенотипах

Параметры	Пол	Критерии интерпретации		Состояние метаболического здоровья			
				МС - n=1383		МС+ n=1068	
		Ист.	Значения	Ме	95% ДИ	Ме	95% ДИ
ЩФ, Е/л	Муж.	РИ	40,0-130,0	83,95	78,88 – 89,02	80,00	76,78 – 83,22 $p=0,216$
ЩФ, Е/л	Жен.	РИ	35,0-105,0	69,5	67,60 - 71,28	88,3	86,30 - 89,80 $p<0,0001$
$Ca_{\text{общ}}$ , ммоль/л	Муж.	РИ	2,20-2,55	2,41	2,38 – 2,44	2,45	2,42 – 2,48 $p=0,08$
$Ca_{\text{общ}}$ , ммоль/л	Жен.	РИ	2,20-2,55	2,39	2,38 - 2,40	2,45	2,43 - 2,46 $p<0,0001$

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза общая,  $Ca_{\text{общ}}$  – кальций общий, Ист. – источник, РИ – референсный интервал.

центры, значения медианы (Me) и 95% доверительного интервала (95 ДИ%), значения *p*. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием метода корреляции Пирсона (для параметрического семейства) или Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** В нашем исследовании для изучения эффективных предикторов остеопороза выбраны наиболее доступные тесты: ЩФ и Са<sub>общ.</sub>

Оценка этих лабораторных параметров в табл. 1 указывает на гендерные различия между обследованными пациентами, сгруппированными по состоянию метаболического здоровья. У метаболически нездоровых женщин уровни щелочной фосфатазы и общего кальция статистически значимо различаются по сравнению со здоровыми женщинами (*p* < 0,0001), для мужчин подобных различий не выявлено. В связи с этим в дальнейший анализ включены только лица женского пола, сгруппированные по состоянию метаболического здоровья.

Изученные лабораторные биомаркеры имеют достоверные различия значений между сравниваемыми группами (табл. 2), при метаболически нездоровом фенотипе не отличаются от пограничного порога (предела клинического решения, референсного интервала), исключение глюкоза крови. Отношение R, вычисляемое по формуле  $R = \frac{\text{значение АЛТ}}{\text{значение АЛТ}}$

ВПЗ)÷(значение ЩФ÷ЩФ ВПЗ) [17], свидетельствует об отсутствии патологии печени. Учитывая, что гепатоцеллюлярное повреждение определяется как непропорциональное повышение уровней АСТ и АЛТ по сравнению с уровнем ЩФ, а холестатическое поражение определяется как непропорциональное повышение уровня ЩФ по сравнению с уровнями АСТ и АЛТ [17], мы получили подтверждение, что выявленные нами различия вероятнее всего связаны с повышением костной резорбции и увеличением костно-специфической щелочной фосфатазы как компонента ЩФ, а не патологией печени или желчных путей.

Учитывая, что существует линейная зависимость между уровнем АЛТ и индексом массы тела (ИМТ) [17], различие медиан значений АЛТ между группами (14,3 Е/л vs 18,9 Е/л) косвенно указывает на более высокий индекс массы тела для МС + женщин.

Статистически значимые различия между разными метаболическими фенотипами выявлены для женщин по показателям липидного обмена, ферментам печени, общему кальцию (*p* < 0,0001 соответственно). С ЩФ синхронно изменяются показатели ТГ, ХсЛПВП, ХсЛПНП, АЛТ, АСТ, Са<sub>общ.</sub>, которые демонстрируют достоверную слабую связь ( $r$  0,15- 0,2 < 0,3; *p* < 0,001).

Регрессионный анализ показал отсутствие связи между уровнем ЩФ и Са<sub>общ.</sub>. Оценивая косвенные биомаркеры остеопороза при градации по возрасту жен-

Таблица 2

Лабораторная характеристика женщин

Параметры	Критерии интерпретации		Состояние метаболического здоровья			
			МС - n=1119		МС+ n=827	
	Ист.	Значения	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
АЛТ, Е/л	РИ	Муж. до 41 Жен. до 35	14,3	14,00 - 14,70	18,9	18,30 - 19,42 <i>p</i> < 0,0001
АСТ, Е/л	РИ	Муж. до 40 Жен. до 32	20,2	19,90 - 20,50	21,2	20,80 - 21,50 <i>p</i> < 0,0001
ОБ, мкмоль/л	РИ	До 21	10,2	10,00 - 10,50	10,2	10,00 - 10,60
ЩФ, Е/л	РИ	Муж. 40-130 Жен. 35-105	69,5	67,60 - 71,28	88,3	86,30 - 89,80 <i>p</i> < 0,0001
R отношение	[17]	>5 – повреждение гепатоцеллюлярной системы, <2 – холестаза, 2-5 – смешанная картина	0,62	0,59 - 0,64	0,65	0,42 - 0,88 <i>p</i> = 0,02
ГЛ, ммоль/л	РИ	4,1 - 5,9	5,00	4,96 - 5,02	6,61	6,52 - 6,71
ТГ, ммоль/л	[18]	<1,7 – N 1,7-2,2 – ПЗ 2,3-5,6 – ВЗ >5,6 – ОВЗ	0,97	0,94 - 1,00	2,25	2,20 - 2,30 <i>p</i> < 0,0001
ХсЛПВП, ммоль/л	[18]	< 1 – НЗ 1-1,5 – ПЗ > 1,5 – N	1,51	1,49 - 1,53	1,27	1,24 - 1,29 <i>p</i> < 0,0001
ХсЛПНП, ммоль/л	[19]	ПР муж. >1,0 ПР жен. >1,2				
	[19]	< 2,6 – N при риске ССЗ 2,6-3,3 – N, если нет ССЗ 3,4-4,1 – ПЗ, если нет ССЗ 4,1-4,9 – ВЗ, если нет ССЗ > 4,9 – ОВЗ	3,14	3,08 - 3,22	3,98	3,88 - 4,06 <i>p</i> < 0,0001

Примечание. АЛТ – аланин-аминотрансфераза, АСТ – аспартат-аминотрансфераза, ОБ – общий билирубин, ГЛ – глюкоза крови натощак, ТГ – триглицериды, ХсЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХсЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, Ист. – источник, РИ – референсный интервал, N – норма, ПЗ – пограничные значения, ПР – предел решения; ВЗ – высокие значения, ОВЗ – очень высокие значения, НЗ – низкие значения, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Уровень общего кальция у женщин разных возрастных категорий

Возраст, годы	Количество пациентов (n=1946)	Состояние метаболического здоровья					
		МС -			МС+		
		Количество	Ме, ммоль/л	95% ДИ, ммоль/л	Количество	Ме, ммоль/л	95% ДИ, ммоль/л
18-29	150	150	2,45	2,31 – 2,57	-	-	-
30-39	282	282	2,39	2,29 – 2,5	-	-	-
40-49	238	238	2,37	2,21 – 2,54	-	-	-
50-59	339	137	2,38	2,3 – 2,51	202	2,45	2,34 – 2,55 p=0,009<0,01
60-69	487	106	2,42	2,29 – 2,57	381	2,46	2,34 – 2,58 p=0,01<0,05
>69	450	206	2,41	2,27 – 2,55	244	2,43	2,33 – 2,53 p=0,07

Таблица 4

Уровень щелочной фосфатазы у женщин разных возрастных категорий

Возраст, годы	Количество пациентов (n=1946)	Состояние метаболического здоровья					
		МС -			МС+		
		Количество	Ме, Е/л	95% ДИ, Е/л	Количество	Ме, Е/л	95% ДИ, Е/л
18-29	150	150	68,75	63,90 – 74,49	-	-	-
30-39	282	282	56,50	54,70 – 58,88	-	-	-
40-49	238	238	63,90	60,34 – 67,26	-	-	-
50-59	339	137	79,10	74,25 – 86,76 p<0,0001	202	84,65	78,96 – 88,82 p=0,24
60-69	487	106	75,75	69,80 – 82,64	381	89,30	86,09 – 91,51 p=0,0009 <0,001
>69	450	206	84,80	80,70 – 89,34	244	88,50	86,04 – 93,08 p=0,050

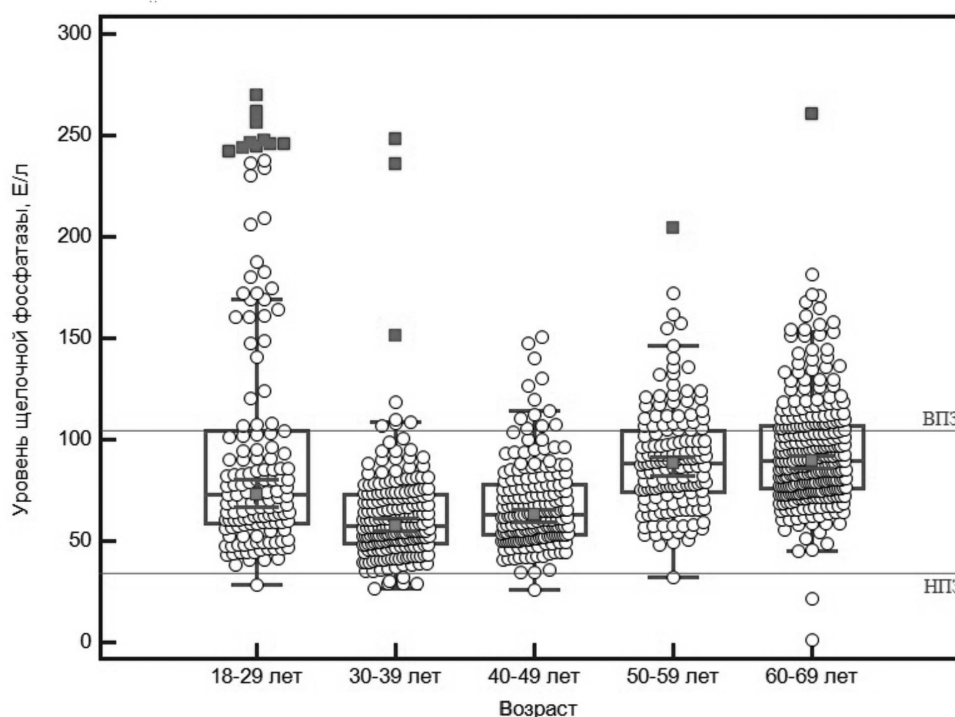
щин, необходимо отметить статистически достоверные различия уровня ЩФ только в возрастной группе 60-69 лет ( $p < 0,001$ ), в то время как уровень  $Ca_{\text{общ}}$  у метаболически нездорового фенотипа начинает различаться в более раннем возрасте 50-59 лет ( $p < 0,05$ ) (табл. 3, 4, см. рисунок). Именно с этого возрастного периода начинается подъем медианы ЩФ и  $Ca_{\text{общ}}$  у метаболически здоровых женщин.

Несмотря на имеющиеся в литературе данные, что у детей и пожилых людей уровень ЩФ повышается, особенно у женщин старше 50 лет, частично за счет костного обмена [17], повышение медианы ЩФ у женщин старше 50 лет с МС + по сравнению с МС – происходит без превышения верхнего значения референсного интервала (РИ). Возможно, это отражает начальные изменения маркеров костного ремоделирования, но остается без внимания клинических врачей. В то же время изменения в верхней четверти РИ (значения ЩФ выше 87,5 Е/л), которые рекомендуется оценивать как дополнительный фактор риска для инициации терапии остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопенией [5], характеризуют только женщин МС – старше 60 лет – и не охватывают МС – женщин в пре- и постменопаузе, которые достоверно различаются по уровню ЩФ: 63,90 Е/л vs 79,10 Е/л ( $p < 0,0001$ ). Результаты представлены на рисунке.

Вероятно, это отчасти отражает проблему формирования РИ для ЩФ. Нормальные лабораторные значения, как правило, определяются как среднее зна-

чение здорового населения  $\pm 2$  sd. Это включает в себя 95% субъектов. По определению, 2,5% населения будет больше, чем ВПЗ эталонного населения. Считается, что для уровней щелочной фосфатазы установление нормальных уровней не является проблематичным. Наше исследование указывает на необходимость не только исключения основного заболевания печени (в том числе таких состояний, как жировая дегенерация печени, вирусный гепатит, использование лекарственных средств или добавок), но и учета антропометрических данных (окружность талии, ИМТ), оценки остеопороза при определении здоровых контрольных популяций, которые используются для установления нормальных РИ ЩФ.

**Ограничения.** Необходимо обратить внимание на ограничения, которые связаны с системой учета информации в информационных системах и накладывают отпечаток на проведение big data analysis в медицине. Так, при формировании заказа на лабораторное исследование в подавляющем большинстве случаев не включается информация об антропометрических показателях пациентов (рост, вес, окружность талии, масса тела), это не позволило авторам использовать более точные критерии абдоминального ожирения. Наше исследование не учитывает наличие/отсутствие состояний, связанных с физиологическим (во время беременности из-за продукции плацентарной щелочной фосфатазы, рост костей после травм) или патологическим (хронические холестатические пора-



Уровень щелочной фосфатазы у женщин разных возрастов.

ВПЗ- верхнее пороговое значение референсного интервала, НПЗ – нижнее пороговое значение референсного интервала.

жения печени (первичный билиарный холангит, закупорка желчных протоков, лекарственные препараты, сепсис, общее парентеральное питание, синдром исчезающего желчного протока, саркоидоз)) повышением уровня щелочной фосфатазы.

Данное исследование является скрининговым этапом, авторы намерены продолжить исследование и поиск взаимосвязи уровней ЩФ и  $Ca_{\text{общ}}$  с висцеральным ожирением и МПКТ с помощью компьютерной/магнитно-резонансной томографии.

**Заключение.** Ожирение оказалось как защитным, так и вредным для здоровья костей, и поэтому все его сопутствующие патологии необходимо принимать во внимание, чтобы объективно оценить всю картину. Возможно, такие простые показатели как ЩФ и  $Ca_{\text{общ}}$  могут использоваться в доклинической диагностике остеопороза, как связанного с висцеральным ожирением, так и у худощавых женщин. Медианы значений изученных показателей не превышают верхние пороговые значения РИ, поэтому ни один лабораторный маркер не может быть предложен в качестве единственного лабораторного предиктора при оценке ранних функциональных отклонений в состоянии здоровья пациентов. Авторы предположили, что таким предиктором может стать интегральный параметр, представляющий совокупность нескольких показателей (лабораторных и антропометрических). Существует перспектива формирования модели прогнозирования остеопороза через оценку взаимосвязи уровней ЩФ и  $Ca_{\text{общ}}$  с висцеральным ожирением и плотностью костей.

**Благодарности.** Статья была подготовлена при сотрудничестве с ООО «Интеллектуальные реше-

ния». Авторы выражают особую признательность Белову Андрею Валерьевичу, разработчику программного комплекса «Медицинская информационная система «Эконбол-3» (МИС «Эконбол-3», свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2016663689), за помощь в получении обезличенной информации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА (п. 1-4, 6-13, 15-19 см. REFERENCES)

5. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63(6): 392-426.
14. Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л., Денисов Н.Л. Лабораторные предикторы метаболических нарушений функции печени при ожирении. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019; 8(1): 16-22.

#### REFERENCES

1. Greco E.A., Lenzi A., Migliaccio S. The obesity of bone. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2015; 6: 273–86.
2. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Office of the Surgeon General (US). Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20945569>. 30.08.2019.
3. Reid I.R. Fat and bone. *Arch. Biochem. Biophys.* 2010; 503: 20–7.
4. Compston J. Obesity and bone. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2013; 11: 30–5.
5. Mel'nichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I. et al. Russian federal clinical guidelines on the

- diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii*. 2017; 63(6): 392-426. (in Russian)
6. Palermo A., Tuccinardi D., Defeudis G., Watanabe M., D'Onofrio L., Lauria Pantano A. et al. BMI and BMD: The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2016; 13(6). pii: E544.
  7. Seidell J.C., Oosterlee A., Thijssen MAO, Burema J. Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: relation between anthropometry and computed tomography. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 45: 7-13.
  8. Roriz A.K., Passos L.C., de Oliveira C.C. et al. Evaluation of the accuracy of anthropometric clinical indicators of visceral fat in adults and elderly. *PLoS ONE*. 2014; 9(12): e116449.
  9. Ng A.C., Melton L.J., Atkinson E.J., Achenbach S.J., Holets M.F., Peterson J.M., Khosla S., Drake M.T. Relationship of adiposity to bone volumetric density and microstructure in men and women across the adult lifespan. *Bone*. 2013; 55: 119-25.
  10. Bredella M.A., Gill C.M., Gerweck A.V., Landa M.G., Kumar V., Daley S.M., Torriani M., Miller K.K. Ectopic and serum lipid levels are positively associated with bone marrow fat in obesity. *Radiology*. 2013; 269: 534-41.
  11. Bredella M.A., Torriani M., Ghomi R.H. Thomas B.J., Brick D.J., Gerweck A.V. et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone*. 2011; 48(4): 748-54.
  12. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33: 920-2.
  13. Kahn H. The «lipid accumulation product» performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2005; 5: 26.
  14. Kornoukhova L.A., Emanuel' V.L., Denisov N.L. Laboratory predictors of metabolic liver dysfunction in obesity. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019; 8(1): 16-22. (in Russian)
  15. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64(6): 1388-1402.
  16. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement. *Circulation*. 2009; 120: 1640-5.
  17. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J. K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *American Journal of Gastroenterology*. 2017; 112 (1): 18-35.
  18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the NCEP (National Cholesterol Education Program), Adult Treatment Panel III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2583.
  19. ESC/EAS Guidelines for the Management. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2016; 37: 2999-3058.

Поступила 04.02.20

Принята к печати 17.02.20