

Артериальная гипертензия и снижение минеральной плотности костей: неожиданные патогенетические механизмы

Шептулина А. Ф., Голубева Ю. А., Яфарова А. А., Цориев Т. Т., Киселев А. Р., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) и остеопороз относятся к основным возраст-ассоциированным состояниям, каждое из которых является причиной значительной заболеваемости и смертности. На сегодняшний день накоплены данные о связи между АГ, маркерами формирования костного матрикса и резорбции костной ткани. В настоящей обзорной статье обсуждается взаимосвязь между АГ и снижением минеральной плотности костной ткани, а также ранее неизвестные патогенетические механизмы, лежащие в ее основе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеопения, остеопороз, минеральная плотность костной ткани.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках гранта РНФ-БРФФИ: "Распространенность и факторы, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и неалкоголь-

ной жировой болезнью печени в российской и белорусской популяциях" (Проект № 23-45-10030; 2023-2025гг).

Поступила 27/03-2024

Рецензия получена 15/04-2024

Принята к публикации 24/04-2024



Для цитирования: Шептулина А. Ф., Голубева Ю. А., Яфарова А. А., Цориев Т. Т., Киселев А. Р., Драпкина О. М. Артериальная гипертензия и снижение минеральной плотности костей: неожиданные патогенетические механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3993. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3993. EDN RKEDKS

Hypertension and reduced bone mineral density: unexpected pathogenetic mechanisms

Sheptulina A. F., Golubeva Yu. A., Yafarova A. A., Tsoriev T. T., Kiselev A. R., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Hypertension (HTN) and osteoporosis are major age-related conditions, each of which causes significant morbidity and mortality. To date, data have been accumulated on the relationship between hypertension, markers of bone matrix formation and bone resorption. This review article discusses the relationship between hypertension and reduced bone mineral density, as well as previously unknown pathogenetic mechanisms underlying it.

Keywords: hypertension, osteopenia, osteoporosis, bone mineral density.

Relationships and Activities. The work was carried out within the framework of the RNF-BRFFI grant: "Prevalence and factors associated with disorders of musculoskeletal status in young and middle-aged patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease in Russian and Belarusian populations" (Project № 23-45-10030; 2023-2025).

Sheptulina A. F.* ORCID: 0000-0001-7230-0780, Golubeva Yu. A. ORCID: 0000-0003-1363-1891, Yafarova A. A. ORCID: 0000-0003-3002-1067, Tsoriev T. T. ORCID: 0000-0001-9074-2291, Kiselev A. R. ORCID: 0000-0003-3967-3950, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: ASheptulina@gnicpm.ru

Received: 27/03-2024

Revision Received: 15/04-2024

Accepted: 24/04-2024

For citation: Sheptulina A. F., Golubeva Yu. A., Yafarova A. A., Tsoriev T. T., Kiselev A. R., Drapkina O. M. Hypertension and reduced bone mineral density: unexpected pathogenetic mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3993. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3993. EDN RKEDKS

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ASheptulina@gnicpm.ru

[Шептулина А. Ф.* — к.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории профилактической и экспериментальной гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-7230-0780, Голубева Ю. А. — м.н.с. лаборатории профилактической и экспериментальной гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-1363-1891, Яфарова А. А. — м.н.с. лаборатории профилактической и экспериментальной гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3002-1067, Цориев Т. Т. — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0001-9074-2291, Киселев А. Р. — д.м.н., доцент, руководитель центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0003-3967-3950, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ II — ангиотензин II, ГЗТ — гормональная заместительная терапия, ДИ — доверительный интервал, ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ЛЖ — левый желудочек, ИЛ-6 — интерлейкин-6, МПК — минеральная плотность костной ткани, ПТГ — паратиреоидный гормон, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, ЩФ — щелочная фосфатаза, СТХ-I — С-концевой телопептид коллагена I типа, OPN — остеопонтин, OPG — остеопротегерин, RCP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I-го типа, NHANES — The National Health and Nutrition Examination Survey (Национальная программа оценки состояния здоровья и питания), RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- С наступлением менопаузы у женщин заболеваемость остеопорозом и артериальной гипертензией (АГ) резко возрастает из-за снижения выработки эстрогенов.

Что добавляют результаты исследования?

- В настоящей статье подробно описаны механизмы взаимосвязи между снижением минеральной плотности костей и АГ, которые включают повышение активности остеокластов, устойчивое повышение уровня паратиреоидного гормона, ангиотензина II и катехоламинов, и нарушения циркадного ритма.
- Взаимосвязь между АГ и остеопенией зависит от структуры и локализации костей.
- Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы индуцирует развитие не только АГ, но и остеопению с микроструктурными нарушениями, напоминающими остеопороз.

Key messages

What is already known about the subject?

- At menopause, the incidence of osteoporosis and hypertension (HTN) increases sharply due to a decrease in estrogen production.

What might this study add?

- This article details the mechanisms of the relationship between decreased bone mineral density and HTN, which include increased osteoclast activity, sustained increase in parathyroid hormone, angiotensin II and catecholamines, and circadian rhythm disturbances.
- The relationship between HTN and osteopenia depends on the structure and location of the bones.
- Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system induces not only HTN, but also osteopenia with microstructural abnormalities reminiscent of osteoporosis.

Введение

Остеопения характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) до значений ниже нормальных, но не достигающих диагностических критериев остеопороза. МПК — важный клинический параметр прочности костей человека и прогнозирования риска переломов. Данный показатель оценивается с помощью остеоденситометрии — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-Energy X-ray Absorptiometry, ДРА). Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, диагноз остеопении устанавливается при значениях Т-критерия МПК от -1,0 до -2,5 стандартных отклонений (Standard Deviation — SD), в то время как Т-критерий $\leq -2,5$ SD является диагностическим критерием остеопороза [1].

Известно, что частота остеопороза увеличивается с возрастом [2]. В целом в мире остеопорозом страдают ~14 млн человек и еще 20 млн имеют снижение МПК, соответствующее остеопении [3]. По данным эпидемиологических исследований в США остеопения имеется у 34 млн человек (соотношение мужчин и женщин 1:5) [4]. При этом ею страдают 54% женщин в постменопаузе. В России среди лиц в возрасте ≥ 50 лет остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44%, соответственно [2]. В исследовании, проведенном у женщин постменопаузального возраста одного из городов Саудовской Аравии,

osteopenia была выявлена у 42% женщин, а у 24% женщин определялись и остеопения, и остеопороз в различных участках скелета [5]. Согласно данным Национальной программы оценки состояния здоровья и питания (NHANES — The National Health and Nutrition Examination Survey) на 2017-2018гг, скорректированная по возрасту распространенность остеопороза (определяемого как снижение МПК в области шейки бедра и/или поясничного отдела позвоночника ниже соответствующих пороговых цифр) среди взрослых ≥ 50 лет составила 12,6% (19,6% у женщин, 4,4% у мужчин) [6]. Распространенность остеопении превышала 43,1% и была выше среди женщин (51,5%) по сравнению с мужчинами (33,5%). Согласно другим данным, самые низкие средние показатели МПК зарегистрированы в странах Азии. В Австралии распространенность остеопении достигает 42% среди мужчин и 51% среди женщин. По данным на 2005г распространенность остеопении в Индии составляла 52% [7].

Согласно данным исследования GBD (Global Burden of Disease) 2019, в 2019г распространенность сниженной МПК составляла 20,7% у женщин и 11,3% у мужчин во всем мире [8]. Среди шести регионов, сформированных из государств-членов ВОЗ (Африка, регион Восточного Средиземноморья, Европа, регион Америки, Юго-Восточная Азия и западная часть Тихого океана), самый низкий показатель МПК наблюдался в странах Аф-

рики (распространенность у женщин — 28,8%, у мужчин — 16,8%), за ней следовали страны Юго-Восточной Азии (распространенность 22,9% у женщин) и страны Восточного Средиземноморья (распространенность 12,4% у мужчин). В странах Европы, напротив, наблюдалась самая низкая распространенность сниженной МПК — 14,7% у женщин и 8% у мужчин. Данные с поправкой на возраст продемонстрировали тенденцию к снижению показателя потерянных лет жизни (-11,9%) и лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (-5,7%), вследствие остеопении. Однако в период с 2000 по 2019гг было отмечено увеличение количества потерянных лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, и случаев преждевременной смерти в связи с низкой МПК на 70% [8]. Установлено, что снижение МПК на 1 SD по сравнению с нормой увеличивает риск преждевременной смерти (не связанной с остеопоротическими переломами) у женщин >50 лет, и в особенности смерти от инсульта, на 43% [9].

Стоит обратить внимание на исследование McCloskey E, et al. (2022), где оценивалась распространенность клинических факторов риска, используемых при прогнозировании 10-летней вероятности перелома (Алгоритм FRAX®), и недочеты в лечении остеопороза среди женщин ≥70 лет (n=3798) в условиях первичной медико-санитарной помощи в 8 странах Европы [10]. Остеопороз не был диагностирован у большинства пациенток при обращении за первичной медико-санитарной помощью. Доля женщин с остеопорозом варьировалась от 15,0% в Польше до 30,2% в Швейцарии. Во Франции и Швейцарии была самая высокая доля пациентов с повышенным риском остеопоротических переломов (69,3 и 76,1%, соответственно), а в Словакии — самая низкая (41,2%). У участниц, обратившихся на консультацию к врачу первичного звена, было как минимум 1 сопутствующее заболевание (83,2% в Ирландии и 94,9% в Польше). Наиболее распространенной сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ) (от 61,8% в Великобритании до 91,2% в Словакии), а наименее распространенной — ревматоидный артрит (от 3,2% в Ирландии и Польше до 5,0% во Франции) [10].

В эпидемиологических исследованиях была показана взаимосвязь между остеопоротическими переломами и АГ, инсультами и сердечно-сосудистыми событиями [11]. Между тем, большую распространенность в современном обществе имеет метаболический синдром, объединяющий факторы риска развития остеопении и АГ. Мужчины ≥50 лет и женщины в постменопаузе — популяция в зоне высокого риска развития АГ и остеопении.

Цель настоящего обзора — проанализировать взаимосвязь между АГ и снижением МПК, а также возможные механизмы, лежащие в ее основе.

Методология поиска

Поиск отечественных и зарубежных публикаций по исследуемой теме проводился в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием следующих ключевых слов: артериальная гипертензия (hypertension), остеопения (osteopenia), остеопороз (osteoporosis), минеральная плотность костной ткани (bone mineral density). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных статьях, метаанализах. Глубина поиска составила 14 лет, годы поиска 2010–2023гг. Кроме того, в обзоре представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2010г, если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы.

Результаты

АГ и МПК

АГ и остеопороз — основные возраст-ассоциированные состояния, которые вместе являются причиной значительной заболеваемости и смертности среди пожилых людей. Считается, что АГ и снижение МПК имеют схожие патофизиологические механизмы. Однако взаимосвязь между АГ и состоянием костной ткани остается неочевидной ввиду ограниченного объема исследований. Метаболические изменения в трабекулярной кости (поясничный отдел позвоночника) происходят активнее, чем в кортикальной кости (шейка бедренной кости), поскольку трабекулярная кость более пористая и ее обновление происходит интенсивнее.

С наступлением менопаузы у женщин заболеваемость остеопорозом и АГ резко возрастает из-за снижения выработки эстрогенов. Для АГ и остеопороза характерна следующая зависимость: было показано, что АГ чаще встречается у женщин с остеопорозом, чем у женщин без остеопороза, а заболеваемость остеопорозом выше у пациенток с АГ.

МПК трабекулярной кости снижается с каждым десятилетием жизни, в то время как МПК кортикальной кости не меняется в период от 30 до 50 лет. Оказалось, что связь между АГ и остеопенией различалась для поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. МПК в шейке бедра у женщин >56 лет в постменопаузе с АГ оказалась значительно ниже, чем в группе без АГ [12]. Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что взаимосвязь между АГ и остеопенией зависит от структуры и, как следствие, локализации костей.

Данные о взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) и МПК весьма ограничены и носят противоречивый характер. В одной из первых работ, посвященных изучению взаимосвязи между АГ и МПК, получены интересные результаты: чем выше был уровень систолического АД исходно, тем быстрее происходило снижение

МПК в шейке бедренной кости у пожилых женщин. Данная ассоциация сохранялась после поправки на возраст, исходные показатели МПК, массу тела, курение и гормональную заместительную терапию (ГЗТ) (здесь и далее подразумевается терапия эстрогенами) [13]. В работе Tsuda K, et al. (2001) МПК в поясничном отделе позвоночника была значительно снижена у женщин с высокими показателями систолического АД по сравнению с контрольной группой. Ограничением данного исследования была малая выборка из женщин японской популяции, в связи с чем полученные результаты не могут быть экстраполированы на мужчин или другие этнические группы [14]. В крупном британском исследовании (n=3676), в котором принимали участие пожилые женщины в постменопаузе, МПК шейки бедра была обратно пропорциональна систолическому и диастолическому АД, но лишь в группе самого высокого квартиля АД [13]. Существенным ограничением указанных исследований была оценка МПК только в одной локализации.

В исследовании Al-Nariri M, et al. (2020) была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем АД и МПК. В этой же работе предикторами остеопороза явились увеличение активности щелочной фосфатазы и дислипидемия [15].

Другие коллективы авторов взаимосвязи между АД и МПК у женщин в постменопаузе не обнаружили. Так, Mussolino ME, et al. (2006) не выявили связи между АД и МПК в проксимальном отделе бедренной кости у женщин ≥ 50 лет из исследования NHANES III после поправки на индекс массы тела и другие факторы [16]. Ассоциаций между АД и МПК также не было выявлено в афроамериканской популяции женщин >65 лет (n=965) [17]. Стоит отметить, что это было одно из тщательно спланированных исследований, где проводилась оценка МПК в 2 локализациях: проксимальный отдел бедренной кости и поясничный отдел позвоночника. Критериями не включения были: (1) курение, (2) хирургическая менопауза, (3) прием глюкокортикостероидов и/или (4) бисфосфонатов в анамнезе, (5) прием ГЗТ и (6) прием пиоглиитазона/розиглитазона. Распространенность остеопении была сопоставимой в группах пациенток с АД и без нее (по 50% в каждой группе). Наличие АД не коррелировало со снижением МПК ни в одной из локализаций [17].

Напротив, в исследовании Woo J, et al. (2009) была выявлена положительная корреляция между показателями МПК в поясничном отделе позвоночника и систолического АД, однако ассоциаций между АД и МПК в бедренной кости обнаружено не было [18].

В канадском многоцентровом исследовании CaMOS (Canadian Multicentre Osteoporosis Study), которое проводилось среди мужчин и женщин

>50 лет (5566 женщин и 2187 мужчин), были получены противоположные результаты: наличие АД было связано с более высокими показателями МПК различных локализаций [19].

Для поиска взаимосвязей между показателями АД и величинами МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и предплечье было проведено исследование с применением менделевской рандомизации, включавшее 2 выборки (n=53236). Для анализа авторы использовали однонуклеотидные полиморфизмы, тесно связанные с систолическим АД, диастолическим АД и пульсовым АД в качестве переменных [20]. Так, высокое пульсовое АД было ассоциировано с более высокими значениями МПК в костях предплечья, но не с МПК в других локализациях. Высокое пульсовое АД в основном является результатом кальцификации и повышенной жесткости крупных артерий, что, в свою очередь, увеличивает экспрессию некоторых маркеров метаболизма костной ткани (щелочной фосфатазы и С-концевого телопептида I типа).

Отдельного внимания заслуживает исследование турецких коллег (n=586), которые обнаружили, что АД выступала независимым предиктором снижения МПК в поясничном отделе позвоночника у женщин после наступления менопаузы [21]. Примечательно, что в данном исследовании участницы принимали препараты для лечения остеопороза, что также могло повлиять на полученные результаты. В работе Lidfeldt J, et al. (2002), которая проводилась в когорте шведских женщин 50-59 лет (n=6886), МПК была непосредственно связана с систолическим АД [22]. Особенностью дизайна этого исследования было то, что в нем в отдельные группы были выделены пациентки в пре- и постменопаузе, получающие/не получающие ГЗТ. Авторы подчеркнули, что данная связь была особенно выраженной в группе пациенток в постменопаузе, не получавших ГЗТ [22].

Столь противоречивые результаты описанных выше исследований можно отчасти объяснить применением различных критериев включения (с позиции, например, возраста, этнической принадлежности), разным размером выборок, включением пациентов с сопутствующими заболеваниями, различной степенью выраженности и этиологией остеопороза или АД.

Связь маркеров костного метаболизма и АД

Помимо общеизвестных патофизиологических механизмов АД, таких как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем, в фокусе внимания исследователей оказались метаболиты костной ткани. Это может быть связано с тем, что по мере старения наблюдается прогрессирование гиалиноза и кальциноза артерий, а костная ткань, напротив, претерпе-

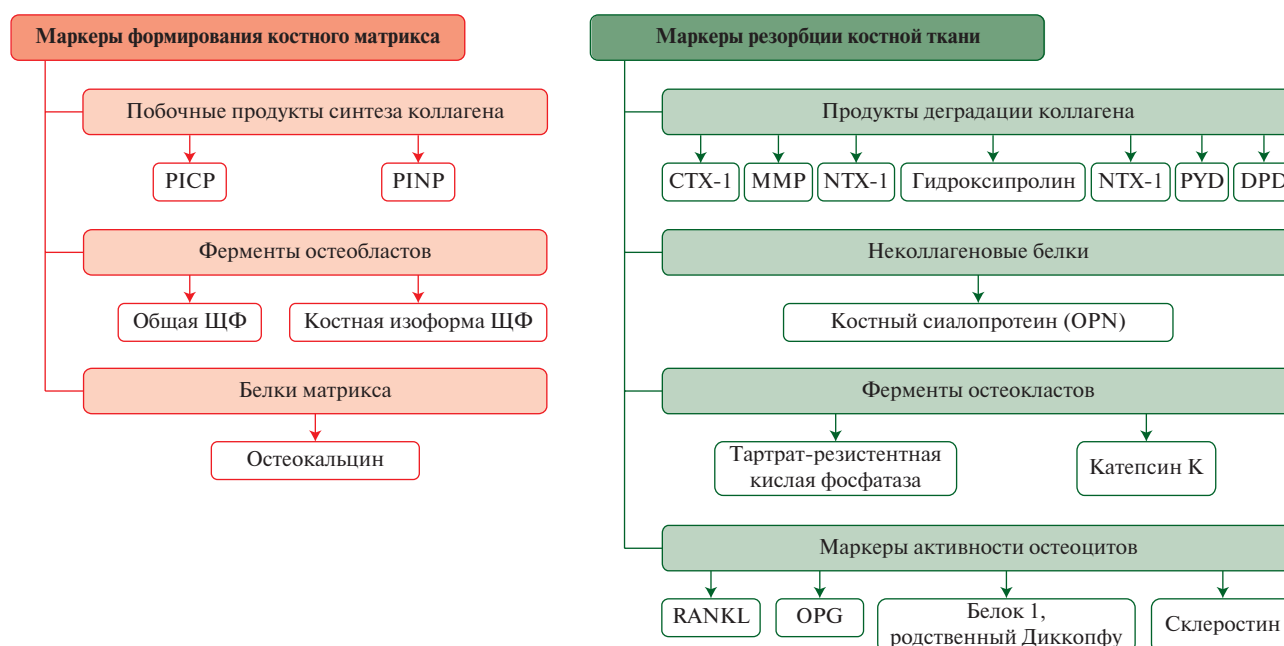


Рис. 1 Маркеры метаболизма костной ткани.

Примечание: ЩФ — щелочная фосфатаза, OPN — остеопонтин, OPG — остеопротегерин, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I-го типа, CTX-I — С-телопептид коллагена I типа, MMP — матриксные металлопротеиназы, NTX-I — N-терминальный телопептид цепи α коллагена I типа, PYD — пиридолин, DPD — деоксипиридолин, RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κ B.

вает инволютивные изменения и становится более хрупкой. Так, нами была проанализирована связь с АГ некоторых маркеров формирования костного матрикса и резорбции костной ткани, которые представлены на рисунке 1.

С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP) — один из маркеров, который отражает связь между метаболизмом костной ткани и развитием фиброза в сердечно-сосудистой системе. Уровень PICP используется в качестве маркера скорости костеобразования для оценки эффекта антиостеопоротической терапии. В ряде работ было показано, что PICP является наиболее чувствительным и специфичным маркером отложения коллагена [23]. Уровень PICP в крови ранее исследовался в небольших исследованиях у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [24]. В ходе исследования, в котором приняли участие 65 пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ, были изучены уровни PICP в крови и оценена их взаимосвязь с содержанием коллагена в миокарде по данным биопсии. Авторы продемонстрировали, что количество коллагена в образцах прямо коррелировало с сывороточной концентрацией PICP [24]. Одно из первых исследований, посвященных изучению связи данной молекулы с костным метаболизмом, показало, что концентрация PICP в сыворотке крови может служить маркером формирования костного матрикса, с помощью которого возможно оценить эффект от применения анаболических стероидов и ГЗТ [25]. В другой работе была продемон-

стрирована сильная корреляция между уровнями PICP в сыворотке и скоростью костеобразования [26].

N-концевой пропептид проколлагена I-го типа (PINP) также является одним из маркеров, характеризующих формирование костного матрикса. По данным литературы, PINP представляется наиболее чувствительным маркером метаболизма костной на фоне терапии терипаратидом [27]. В работе Feldbrin Z, et al. (2015) оценивался уровень PINP у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и АГ, пациентов только с АГ и лиц из контрольной группы без данных заболеваний. Уровень маркера PINP был значительно ниже в группе с СД 2 типа и АГ, по сравнению с пациентами только с АГ и с контрольной группой [28]. Таким образом, была продемонстрирована связь концентрации PINP с наличием СД 2 типа, но не АГ.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) — это фермент, который локализуется на клеточной мембране различных органов и тканей, включая печень, почки, кишечник и костную ткань. При нормальной функции печени ~50% ЩФ образуется в костной ткани. Была выявлена прямая корреляция между МПК в позвоночнике и общей активностью ЩФ в сыворотке крови. В работе Fink NA, et al. (2016) было показано, что активность общей ЩФ >129 Ед/л в сыворотке крови служит индикатором остеопороза у мужчин (коэффициент распространенности 3,05; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,52–6,11) [29]. Кроме того, активность ЩФ может использоваться для мониторинга эффективности

медикаментозной терапии остеопороза. Однако из-за значительной вариабельности ее активности и широкого диапазона нормальных значений, оценка активности ЩФ может привести к ошибочному диагнозу остеопороза у женщин в постменопаузе. В исследовании The Nagasaki Islands Study активность ЩФ у пациентов, не употребляющих алкоголь, была ассоциирована с наличием АГ у мужчин и женщин [30]. Исследование NHANES (n=4155) выявило связь между активностью ЩФ и более высокой частотой АГ ($p=0,01$) [31]. В другой работе с участием 79 южноафриканских мужчин уровень систолического АД по данным суточного мониторирования АД положительно коррелировал с активностью ЩФ [32]. В корейском исследовании авторы представили данные о том, что активность ЩФ может выступать суррогатным маркером артериальной жесткости у мужчин и женщин [33]. Согласно опубликованным данным, пациенты с АГ с более высокой активностью ЩФ в сыворотке крови, даже в случае, если она находилась в пределах референсных значений, имели более высокий риск ишемического инсульта (скорректированное hazard ratio (HR) 1,37; 95% ДИ: 1,08-1,73) и геморрагического инсульта (скорректированное HR 1,57; 95% ДИ: 0,91-2,72) [34]. Ранее сообщалось, что более высокая активность ЩФ была связана с усиленным метаболизмом костной ткани и, следовательно, с повышенным риском кальцификации артерий [35].

Другим маркером метаболизма костной ткани является остеокальцин, который представляет собой полипептид, синтезируемый и секретируемый остеобластами. Таким образом, его уровень в сыворотке крови отражает функцию и активность остеобластов. В перекрестном исследовании оценивалась связь между наличием АГ и маркерами костного метаболизма (остеокальцин, костная фракция ЩФ, тартрат-резистентная кислая фосфатаза и 25(ОН)-витамин D) [36]. Согласно полученным результатам, уровни остеокальцина и 25(ОН)-витамина D были связаны с АГ. При этом уровень остеокальцина, скорректированный с учетом потенциальных искажающих факторов, был значительно ниже в группе женщин с АГ, в сравнении с женщинами без АГ. Концентрация 25(ОН)-витамина D, скорректированная с учетом потенциальных искажающих факторов, была выше у мужчин с АГ, чем у мужчин без АГ. При этом корреляции между уровнями костной фракции ЩФ, тартрат-резистентной кислой фосфатазы и АГ не достигли статистической значимости. Авторы предположили, что дефицит 25(ОН)-витамина D может служить ключевым патогенетическим механизмом развития АГ и снижения МПК. В данной работе было показано, что у женщин в постменопаузе с остеопорозом и АГ уровень остеокальцина ниже,

чем у пациенток с остеопорозом без АГ. Это позволило предположить, что АГ сама по себе может приводить к усилению резорбции костной ткани. Однако связь между уровнем остеокальцина сыворотки крови и АГ все еще остается дискуссионной. В работе dos Santos Magalhães KB, et al. у пациентов с АГ уровень остеокальцина был существенно ниже, чем в группе без АГ [37]. В то же время в наблюдательном исследовании с участием 2241 пациента, выполненном в Китае, было установлено, что уровень остеокальцина у мужчин с АГ был ниже, чем у мужчин без АГ, а у женщин различий по концентрации данного маркера между группами с АГ и без АГ не было [38].

С-концевой телопептид коллагена I типа (СТХ-I) — небольшой пептидный фрагмент, высвобождаемый после деградации коллагена I типа, который не вступает в перекрестную реакцию с другими молекулами коллагена. Это специфический маркер костной резорбции. Данный маркер изучался в контексте так называемой "Г-гипертензии" (с англ. "H-hypertension"), которая включает в себя эссенциальную гипертензию и гипергомоцистеинемию. В одной из работ оценивалась связь некоторых маркеров костного метаболизма, включая СТХ-I, с маркерами воспаления и значениями МПК у женщин постменопаузального возраста [39]. В группе "Г-гипертензии" МПК в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости была значительно ниже, чем в группе остеопороза [39]. Концентрации СТХ-I, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) в группе "Г-гипертензии" были значительно выше, чем в группе остеопороза. Концентрации остеокальцина и PINP в группе "Г-гипертензии" были резко повышены. Концентрация СТХ-I положительно коррелировала с уровнем ИЛ-6 и ФНО-α и отрицательно коррелировала с концентрацией остеокальцина, PINP и значениями МПК в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости [39]. В своей работе авторы привели убедительные доказательства того, что эссенциальная гипертензия в сочетании с гипергомоцистеинемией может дополнительно усиливать активность остеокластов и экспрессию воспалительных факторов, что приводит к усугублению остеопороза.

Остеопонтин (OPN), известный также как секретируемый фосфопротеин, является ингибитором кальцификации. Уровень OPN может использоваться для ранней диагностики остеопороза у женщин в постменопаузе. Экспрессия OPN эндотелиальными и гладкомышечными клетками существенно повышается в участках кальцификации артерий. OPN усиливает резорбцию кости путем активации адгезии остеокластов, а также стимулирует высвобождение кальция из депо и угнетает функцию кристаллов гидроксиапатита за счет не-

посредственного связывания с ними. Кроме того, OPN стимулирует разрушение кристаллов фосфата кальция [40].

При АГ отмечается повышение экспрессии OPN. В экспериментальных исследованиях было показано, что экспрессия OPN может увеличиваться под действием ангиотензина II (АТ II), что отчасти может быть обусловлено увеличением продукции активных форм кислорода под действием АТ II [41]. OPN может играть важную роль в ремоделировании сосудов, вызванном АГ, и привлечении в стенки сосудов клеток воспалительного ряда. В работе на животных моделях (мыши) было показано, что инфильтрация сосудистой стенки макрофагами на раннем этапе развития АГ у OPN-/- мышей выражена в меньшей степени, по сравнению с животными дикого типа [41]. Авторами было высказано предположение, что OPN может использоваться в качестве маркера ремоделирования артерий на фоне АГ. В то же время лечение блокаторами рецепторов АТ II и статинами способствовало значительному снижению уровня OPN в плазме [42].

Остеопротегерин (OPG) — растворимая молекула из суперсемейства рецепторов ФНО- α с плейотропным действием на костный метаболизм, эндокринную и иммунную системы. OPG ингибирует остеокластогенез путем связывания лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANKL); действуя как рецептор-ловушка, он конкурентно ингибирует взаимодействие RANKL с рецептором RANK. Ось OPG/RANKL/RANK также вовлечена в патогенез сердечной недостаточности. Авторы проанализировали связь между уровнем OPG и структурно-функциональными показателями миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца [43]. Было показано, что концентрация OPG независимо связана с функцией ЛЖ у мужчин и женщин, а также с гипертрофией и концентрическим ремоделированием ЛЖ у мужчин в общей популяции [43].

Молекулярные механизмы взаимосвязи АГ и сниженной МПК

В ряде предыдущих исследований была выявлена сходная биологическая природа АГ и остеопении, в частности, оба заболевания отличает низкий уровень оксида азота, 25(ОН)-витамина D, кальция и недостаток витамина К. К общим патогенетическим звеньям обоих заболеваний также относят повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), АТ II и катехоламинов. У пациентов с АГ снижается всасывание кальция в кишечнике, увеличивается экскреция кальция с мочой и снижается концентрация 25(ОН)-витамина D в плазме, что способствует постоянной секреции ПТГ [12]. Устойчивое повышение уровня ПТГ способствует резорбции кости за счет усиления дифференцировки остеокластов. В экспериментальных исследованиях

на мышах было показано, что активация РААС ускоряет резорбцию костей, вызывает остеопороз и в конечном итоге может увеличить риск низкотравматических переломов.

Авторы высказали предположение, что активация РААС индуцирует развитие не только АГ, но и остеопении с микроструктурными нарушениями, напоминающими остеопороз [11]. Например, были выявлены значимые корреляции между активностью ренина и МПК у практически здоровых людей, что косвенно свидетельствует о вовлечении РААС в костный метаболизм [44]. В анализ были включены 373 пациента из семей африканского происхождения из исследования Tobago Family Health Study [44]. Повышенная концентрация ренина плазмы и уменьшение альдостерон-ренинового соотношения были ассоциированы с более высокой МПК в области костей с высоким содержанием трабекулярного компонента и более низким уровнем остеокальцина в семьях африканского происхождения. Интересно, что взаимосвязей между уровнем альдостерона плазмы и МПК не выявлено.

Кроме того, была установлена взаимосвязь между остеопорозом и циркадными колебаниями АД у женщин в постменопаузе [45]. Три ключевыми выводами данного исследования были следующие: 1) остеопороз чаще встречается у пациенток с недостаточным снижением АД в ночное время (тип суточной кривой АД "non-dipper"); 2) паттерн "non-dipper" чаще встречается у женщин со сниженной МПК в поясничном отделе позвоночника; 3) МПК в поясничном отделе позвоночника $<0,944$ г/см² является независимым фактором риска недостаточного снижения АД в ночное время. Авторы выдвинули гипотезу, что изменения в циркадных ритмах обмена костной ткани и АД могут выступать одним из ключевых патофизиологических механизмов развития АГ и снижения МПК у женщин в постменопаузе. В связи с этим важно подчеркнуть, что в физиологических условиях активность остеобластов и остеокластов в костях находится в равновесии, однако активность остеокластов усиливается в ночные часы. Сочетание недостаточного снижения АД в ночное время с усиленной потерей костной ткани может быть обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, у пациентов с остеопорозом нарушен циркадный ритм секреции ПТГ. В норме более высокая концентрация ПТГ наблюдается в поздние утренние и ранние дневные часы, а минимальная — в ранние утренние часы [46]. В отличие от пациентов с нормальными показателями МПК, у пациентов со сниженной МПК уровень ПТГ достигает пиковых значений в период 02:00-11:00 ч утра. Во-вторых, у пациентов с остеопорозом отмечается снижение уровней мелатонина и грелина в плазме крови в ночное время [47]. Дан-

ные молекулы участвуют в регуляции АД и метаболизма костной ткани. Мелатонин способствует развитию остеобластов из мезенхимальных стволовых клеток, стимулирует дифференцировку и выживание остеобластов, а также подавляет дифференцировку остеокластов из гемопоэтических стволовых клеток. Грелин также обладает стимулирующим эффектом в отношении остеобластов и оказывает положительное влияние на МПК [48]. Снижение выработки данных пептидов может способствовать повышению АД и снижению активности остеобластов. В-третьих, у пациентов с суточной кривой АД "non-dipper" наблюдается гиперактивация симпатoadреналовой системы. Гиперактивация симпатической системы в ночное время, как известно, приводит к увеличению резорбции костной ткани и недостаточному снижению АД в ночное время [49]. Таким образом, приведенные выше механизмы доказывают наличие тесной связи между увеличением активности остеокластов и возникновением паттерна "non-dipper" в ночные часы у пациентов с АГ.

Заключение

В результате обзора публикаций, посвященных исследованиям взаимосвязи АГ и сниженной МПК, можно сделать вывод о высокой частоте ассоциации этих двух заболеваний, которая, по-видимому, обусловлена взаимным влиянием механизмов, ответственных за регуляцию АД и метаболизма костной ткани. В патогенез АГ могут быть вовлечены молекулы, участвующие в метаболизме костной ткани, в частности OPN, OPG, остеокальцин и др. В настоящее время их роль в генезе АГ изучена недостаточно, и пока рано говорить о том, какую ценность они могут представлять для научного сообщества и практикующих врачей в отно-

шении диагностики или лечения АГ, однако уже сейчас, зная о возможной ассоциации АГ со сниженной МПК не только у женщин в постменопаузе, целесообразно активно выявлять сниженную МПК у пациентов с АГ, в т.ч. и среднего возраста, поскольку наличие остеопении и/или остеопороза может оказывать дополнительное влияние на качество жизни и прогноз пациентов. Наиболее доступным и уже зарекомендовавшим себя методом выявления сниженной МПК является рентгеновская остеоденситометрия, однако, поскольку данное исследование не является скрининговым, могут быть предложены следующие шаги: 1) широкое использование уже упомянутого Алгоритма FRAX® для расчета риска низкотравматических переломов у пациентов с АГ, по результатам которого и будет приниматься решение о проведении ДРА; 2) ввиду того, что Алгоритм FRAX® имеет ограничение по возрасту (может применяться лишь с 40 лет), у более молодых пациентов проведение ДРА может быть предложено при подтверждении вторичного генеза АГ, т.к. многие заболевания, сопровождающиеся развитием АГ (хроническая болезнь почек различной природы, в т.ч. вследствие системных заболеваний соединительной ткани, СД 2 типа, тиреотоксикоз, эндо- и экзогенный гиперкортицизм, гиперальдостеронизм и пр.), ассоциированы также с прогрессирующим снижением МПК.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках гранта РНФ-БРФФИ: "Распространенность и факторы, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в российской и белорусской популяциях" (Проект № 23-45-10030; 2023-2025гг).

Литература/References

1. Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases. 2021;24(2):4-47. (In Russ.) Белая Ж. Е., Белова К. Ю., Бирюкова Е. В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47. doi:10.14341/osteo12930.
2. Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. Rukovodstvo po osteoporozu. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2003. (In Russ.) Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003.
3. Lesnyak OM, Ershova OB. Audit sostoyaniya problemy osteoporoza v stranakh Vostochnoy Evropy i Tsentral'noy Azii 2010. Naturaprint: International Osteoporosis Foundation (CH). 2011;14(2):3-6. (In Russ.) Лесняк О. М., Ершова О. Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Naturaprint: International Osteoporosis Foundation (CH); 2011;14(2):3-6. doi:10.14341/osteo201123-6.
4. Varacallo MA, Fox EJ, Paul EM, et al. Patients' response toward an automated orthopedic osteoporosis intervention program. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2013;4(3):89-98. doi:10.1177/2151458513502039.
5. Aldukhayel A. Prevalence and patterns of bone mineral density disorders among women in Buraidah, KSA. J Taibah Univ Med Sci. 2022;18(2):348-55. doi:10.1016/j.jtumed.2022.09.014.
6. Sarafrazi N, Wambogo EA, Shepherd JA. Osteoporosis or Low Bone Mass in Older Adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2021;(405):1-8.
7. Shatrugna V, Kulkarni B, Kumar PA, et al. Bone status of Indian women from a low-income group and its relationship to the nutritional status. Osteoporos Int. 2005;16(12):1827-35. doi:10.1007/s00198-005-1933-1.
8. Panahi N, Saeedi Moghaddam S, et al. Trend in global burden attributable to low bone mineral density in different WHO regions: 2000 and beyond, results from the Global Burden of Disease (GBD) study 2019. Endocr Connect. 2023;12(10):e230160. doi:10.1530/EC-23-0160.

9. Khoziainova NYu, Tsareva VM, Kurbasova YuV, et al. Reduction of mineral density of bone tissue as cardiovascular remodelling marker. *Pacific Medical Journal*. 2011;(4):58-61. (In Russ.) Хозяинова Н. Ю., Царева В. М., Курбасова Ю. В. и др. Снижение минеральной плотности костной ткани — маркер сердечно-сосудистого ремоделирования. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;(4):58-61.
10. McCloskey E, Rath J, Heijmans S, et al. Prevalence of FRAX risk factors and the osteoporosis treatment gap among women ≥ 70 years of age in routine primary care across 8 countries in Europe. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):20. doi:10.1007/s11657-021-01048-8.
11. Asaba Y, Ito M, Fumoto T, et al. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension. *J Bone Miner Res*. 2009;24(2):241-50. doi:10.1359/jbmr.081006.
12. Yang S, Nguyen ND, Center JR, et al. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):97-103. doi:10.1007/s00198-013-2457-8.
13. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet*. 1999;354(9183):971-5.
14. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(7 Pt 1):704-7. doi:10.1016/s0895-7061(01)01303-6.
15. Al-Hariri M, Aldhafery B. Association of Hypertension and Lipid Profile with Osteoporosis. *Scientifica (Cairo)*. 2020; 2020: 7075815. doi:10.1155/2020/7075815.
16. 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;16:395-9. doi:10.1016/j.annepidem.2005.06.051.
17. Javed F, Khan SA, Ayers EW, et al. Association of hypertension and bone mineral density in an elderly African American female population. *J Natl Med Assoc*. 2012;104(3-4):172-8. doi:10.1016/s0027-9684(15)30140-1.
18. Woo J, Kwok T, Leung J, et al. Dietary intake, blood pressure and osteoporosis. *J Hum Hypertens*. 2009;23(7):451-5. doi:10.1038/jhh.2008.156.
19. Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, et al. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2003;18:784-90. doi:10.1359/jbmr.2003.18.4.784.
20. He B, Yin L, Zhang M, et al. Causal Effect of Blood Pressure on Bone Mineral Density and Fracture: A Mendelian Randomization Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:716681. doi:10.3389/fendo.2021.716681.
21. Yazici S, Yazici M, Korkmaz U, et al. Relationship between blood pressure levels and bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Arch Med Sci*. 2011;7(2):264-70. doi:10.5114/aoms.2011.22077.
22. Lidfeldt J, Holmdahl L, Samsioe G, et al. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: a population-based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women's health in the Lund area study. *Metabolism*. 2002;51(2):267-70. doi:10.1053/meta.2002.300001.
23. Mani K, Mani A. The significance of plasma collagen degradation products as biomarkers for advanced hypertensive heart disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(5):1017-9. doi:10.1111/jch.14205.
24. Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004;110(10):1263-8.
25. Hassager C, Jensen L, Johansen J, et al. The carboxy-terminal propeptide of type I procollagen in serum as a marker of bone formation: the effect of nandrolone decanoate and female sex hormones. *Metabolism*. 1991;40:205-8. doi:10.1016/0026-0495(91)90176-W.
26. Eriksen EF, Charles P, Melsen F, et al. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res*. 1993;8:127-32. doi:10.1002/jbmr.5650080202.
27. Park SY, Ahn SH, Yoo JI, et al. Position Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Osteoporosis Treatment. *J Bone Metab*. 2019;26(4):213-24. doi:10.11005/jbm.2019.26.4.213.
28. Feldbrin Z, Shargorodsky M. Bone remodelling markers in hypertensive patients with and without diabetes mellitus: link between bone and glucose metabolism. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(7):752-7. doi:10.1002/dmrr.2668.
29. Fink HA, Litwack-Harrison S, Taylor BC, et al. Clinical utility of routine laboratory testing to identify possible secondary causes in older men with osteoporosis: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *Osteoporos Int*. 2016;27:331-8.
30. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, et al. Association between alkaline phosphatase and hypertension in a rural Japanese population: The Nagasaki Islands study. *J Physiol Anthropol*. 2013;32(1):10. doi:10.1186/1880-6805-32-10.
31. Webber M, Krishnan A, Thomas NG, et al. Association between serum alkaline phosphatase and C-reactive protein in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(2):167-73. doi:10.1515/CCLM.2010.052.
32. Schutte R, Huisman HW, Malan L, et al. Alkaline phosphatase and arterial structure and function in hypertensive African men: the SABPA study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1995-2001. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.035.
33. Lee JH, Lee JW, Lee YJ. The Relationship between Serum Alkaline Phosphatase and Arterial Stiffness in Korean Adults. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(12):1084-91. doi:10.5551/jat.48942.
34. Zhang Y, Li H, Xie D, et al. Positive Association Between Serum Alkaline Phosphatase and First Stroke in Hypertensive Adults. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:749196. doi:10.3389/fcvm.2021.749196.
35. Kunutsor SK, Apekey TA, Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):7-17. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.006.
36. Hu Z, Yang K, Hu Z, et al. Determining the association between hypertension and bone metabolism markers in osteoporotic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(24):e26276. doi:10.1097/MD.00000000000026276.
37. Bezerra dos Santos Magalhães K, Magalhães MM, Diniz ET, et al. Metabolic syndrome and central fat distribution are related to lower serum osteocalcin concentrations. *Ann Nutr Metab*. 2013;62(3):183-8. doi:10.1159/000342561.
38. Choi BH, Joo NS, Kim MJ, et al. Coronary artery calcification is associated with high serum concentration of undercarboxylated osteocalcin in asymptomatic Korean men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(3):320-6. doi:10.1111/cen.12792.
39. Chen YN, Wei P, Yu BS J. Higher concentration of serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen is positively related with inflammatory factors in postmenopausal women with H-type hypertension and osteoporosis. *Orthop Surg*. 2019;11(6):1135-41. doi:10.1111/os.12567.

40. Kostina DA, Uspensky VE, Semenova DS, et al. Role of calcification in aortic degeneration. *Translational Medicine*. 2020; 7(1):6-21. (In Russ.) Костина Д. А., Успенский В. Е., Семенова Д. С. и др. Молекулярные механизмы сосудистой кальцификации. *Трансляционная медицина*. 2020;7(1):6-21. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-6-21.
41. Caesar C, Lyle AN, Joseph G, et al. Cyclic Strain and Hypertension Increase Osteopontin Expression in the Aorta. *Cell Mol Bioeng*. 2017;10(2):144-52. doi:10.1007/s12195-016-0475-2.
42. Lorenzen JM, Neunhöffer H, David S, et al. Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension—results from the EUTOPIA trial. *Atherosclerosis*. 2010;209:184-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.009.
43. Omland T, Drazner MH, Ueland T, et al. Plasma osteoprotegerin levels in the general population: relation to indices of left ventricular structure and function. *Hypertension*. 2007;49(6):1392-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087742.
44. Kuipers AL, Kammerer CM, Pratt JH, et al. Association of Circulating Renin and Aldosterone With Osteocalcin and Bone Mineral Density in African Ancestry Families. *Hypertension*. 2016;67(5):977-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06837.
45. Çakmak T, Kadife İ, Ayhan E, et al. The relationship between osteoporosis and non-dipper hypertension in postmenopausal women. *J Health Sci Med*. 2023;6(5):898-904.
46. Nurullina GM, Akhmadullina GI, Maslova IS. Functional hypoparathyroidism: causes, pathogenesis, clinical significance in Bone tissue pathology. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(2):30-5. (In Russ.) Нуруллина Г. М., Ахмадуллина Г. И., Маслова И. С. Функциональный гипопаратиреоз: причины, патогенез, клиническое значение в патологии костной ткани. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(2):30-5. doi:10.14341/osteo9962.
47. Liu J, Huang F, He HW. Melatonin effects on hard tissues: bone and tooth. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):10063-74. doi:10.3390/ijms140510063.
48. Costa JL, Naot D, Lin JM, et al. Ghrelin is an Osteoblast Mitogen and Increases Osteoclastic Bone Resorption In Vitro. *Int J Pept*. 2011;2011:605193. doi:10.1155/2011/605193.
49. Tosun A, Doğru MT, Aydın G, et al. Does autonomic dysfunction exist in postmenopausal osteoporosis? *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(12):1012-9. doi:10.1097/PHM.0b013e31822dea1a.