

УДК: 616.13-004

Горбунов В.В., Царенок С.Ю., Аксенова Т.А.

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПОРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А

Цель исследования: изучить клинические особенности поражения сердечно-сосудистой системы у женщин с коронарной болезнью сердца в зависимости от наличия остеопороза.

Материалы и методы. Обследовано 199 постменопаузальных женщин с верифицированным диагнозом коронарной болезни сердца. Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от наличия остеопороза. Первую группу составили 94 пациентки с сочетанием остеопороза и коронарной болезни сердца, во второй группе было 105 женщин с КБС без остеопороза. В процессе обследования женщин нами проводился сбор анамнеза на предмет перенесенных сердечно-сосудистых событий, таких как инсульты, транзиторные ишемические атаки, инфаркты, факторов риска ССЗ и остеопороза, проводилось исследование липидного спектра, измерение офисного периферического артериального давления. Оценивалось наличие и выраженность сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ). Статистическая обработка проведена с использованием пакетов программ Statistica 10.0, США.

Результаты. Выявлено, что пациентки с остеопорозом были в среднем на 3,5 года старше, имели более длительный анамнез ИБС и менопаузы. Установлено, что в группе женщин с коморбидной патологией была выше частота инсультов. Не выявлено различий по частоте артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, инфарктов в анамнезе, нарушений ритма сердца. Установлено, что наличие в анамнезе инсульта взаимосвязано с низким показателем МПКТ в шейке бедра ($\gamma=0,44$, $p<0,05$), абсолютным десятилетним риском перелома шейки бедра ($\gamma=0,51$, $p=0,043$), стажем менопаузы ($\gamma=0,43$, $p<0,05$) и уровнем общего холестерина ($\gamma=-0,41$, $p<0,05$).

Заключение. Особенностью клинических проявлений явилась более высокая частота инсультов, которая была взаимосвязана с низкими значениями МПКТ в шейке бедра, стажем менопаузы, показателями общего холестерина.

Ключевые слова: остеопороз, коронарная болезнь сердца, сердечно-сосудистая система

Gorbunov V.V., Tsarenok S.Yu., Aksenova T.A.

THE FEATURES OF LESIONS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN WOMEN WITH OSTEOPOROSIS IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE

Chita State Medical Academy, Chita, Russia, 39A Gorky str., 672000

It is know the presence of pathogenic relationship between the development of osteoporosis and cardiovascular diseases.

The aim of the research. *To study the clinical features of cardiovascular lesions in women with coronary heart disease with or without osteoporosis.*

Materials and methods. *199 postmenopausal women with coronary heart disease were examined. All patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 94 patients with a combination of osteoporosis and coronary heart disease, the second group consisted of 105 women with CHD without osteoporosis. Anamnesis for past cardiovascular events, risk factors for CVD and osteoporosis have been compiled. The lipid spectrum and office peripheral blood pressure were explored. The presence and severity of heart failure, heart rhythm disturbances (according to Holter ECG monitoring) were assessed. Statistical processing was performed using Statistica 10.0 software packages, USA.*

Results. *It was revealed that patients with osteoporosis were on average 3,5 years older, had a longer history of coronary artery disease and menopause. It was found that in the group of women with comorbid pathology, the incidence of strokes was higher. There were no differences in the frequency of arterial hypertension, chronic heart failure, a history of heart attacks, or cardiac arrhythmias. It was found that a history of stroke is associated with a low BMD in the femoral neck ($\gamma = 0,44$, $p < 0,05$), an absolute ten-year*

risk of a femoral neck fracture ($\gamma = 0.51, p = 0,043$), and menopause duration ($\gamma = 0,43, p < 0,05$) and total cholesterol level ($\gamma = -0,41, p < 0.05$).

Conclusion. A feature of clinical manifestations was a higher incidence of strokes, which was associated with low BMD values in the hip, menopause duration, and total cholesterol levels.

Key words: osteoporosis, coronary heart disease, cardiovascular system

К настоящему времени накоплены результаты многочисленных исследований, подтверждающих наличие патогенетической взаимосвязи между развитием остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В эпидемиологических исследованиях продемонстрирована взаимосвязь снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ), риска смерти от ССЗ и летальности у пожилых лиц [1, 2]. В работе Р.А. Marcovitz и соавт. показано, что у женщин с коронарной болезнью сердца (КБС), подтвержденной коронароангиографией, низкая МПКТ является независимым фактором риска КБС [3]. Работы L.V. Tanko и соавт. демонстрируют, что МПКТ проксимального отдела бедра обратно пропорционально коррелирует с выраженностью кальцификации аорты, авторами высказано мнение, что МПКТ является суррогатным маркером атеросклероза у пожилых женщин. У женщин с остеопорозом в менопаузе повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний прямо пропорционально выраженности остеопороза и не зависит от возраста [4, 5]. В качестве предиктора уменьшения плотности костной ткани, а также переломов шейки бедренной кости рассматривается процесс кальцификации аорты [6].

В связи с имеющимися на сегодняшний день данными научных исследований **целью** нашей работы явилось изучить клинические особенности поражения сердечно-сосудистой системы у женщин с КБС в зависимости от наличия остеопороза.

Материалы и методы. В рамках нашей работы проведено обследование 199 женщин постменопаузального периода с верифицированным диагнозом КБС. Диагноз устанавливался специалистами кардиологами Дорожной клинической больницы на ст. Чита-2 в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями на основании типичных жалоб, анамнестических данных (указание на перенесенный инфаркт миокарда), инструментальных методов исследования: холтеровского мониторирования ЭКГ, нагрузочных проб (ВЭМ, стресс ЭхоКГ), коронароангиографии. При проведении исследования соблюдались этические принципы согласно требованиям Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., 2008 ред.). Пациентки, участвующие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: 1) возраст старше 50 лет; 2) женский пол; 3) наличие менопаузы; 4) подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 5) наличие коронарной болезни сердца, подтвержденной при проведении базового обследования лиц с типичными или атипичными симптомами стенокардии и /или одышкой и подозрением на коронарную болезнь сердца; 6) женщины с подтвержденным диагнозом первичный (постменопаузальный) остеопороз: при наличии в анамнезе низкоэнергетического перелома/ов, который/ые возник/ли в возрасте старше 50 лет после наступления менопаузы, при исключении других причин патологических переломов (заболевания эндокринной системы, прием системных глюкокортикостероидов, ревматоидного артрита, миеломной болезни и т. д.) и /или снижении минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках и/или шейке бедра - 2,5 SD и ниже.

Критерии исключения из исследования: 1) возраст моложе 50 лет; 2) отказ от участия в исследовании; 3) сохраненная менструальная функция; 4) вторичный остеопороз; 5) ожирение с ИМТ ≥ 40 кг/м²; 6) злокачественные новообразования; 7) острые и хронические в стадии обострения воспалительные заболевания; 8) системные болезни соединительной ткани; 9) сосудистые заболевания мозга в острую стадию (ишемический, геморрагический инсульт); 10) хронический алкоголизм; 11) острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда; 12) врожденные пороки сердца; 13) хроническая сердечная недостаточность IIБ-III

стадии, 4 функционального класса (по NYHA); 14) хроническая болезнь почек со снижением СКФ \leq 30 мл/мин; 15) хроническая печеночная недостаточность.

Пациентки были разделены на две клинические группы в зависимости от наличия остеопороза. Первую группу составили 94 пациентки с сочетанием остеопороза и коронарной болезни сердца, во второй группе было 105 женщин с КБС без остеопороза.

В процессе обследования женщин нами проводился сбор анамнеза на предмет перенесенных сердечно-сосудистых событий, таких как инсульты, транзиторные ишемические атаки, инфаркты, факторов риска ССЗ и остеопороза, проводилось исследование липидного спектра, измерение офисного периферического артериального давления. Оценивалось наличие и выраженность сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца (по данным холтеровского мониторирования (ХМ ЭКГ)). Исследование проведено с использованием монитора «Кардиотехника-4000», ЗАО «ИНКАРТ», Санкт-Петербург, Россия, с программным обеспечением при обычном двигательном режиме пациента. При анализе суточной записи ЭКГ оценивали основной ритм, наличие нарушений ритма и проводимости: количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, наличие таких нарушений ритма сердца, как пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая тахикардия. Оценивали эпизоды ишемического смещения сегмента ST, согласно критериям ВОЗ, интервал PQ [7, 8].

Для диагностики остеопороза женщинам выполнялась рентгеновская денситометрия на аппарате Challenger, Франция в двух локациях: поясничные позвонки и проксимальный отдел бедра. Всем участницам исследования рассчитывали абсолютный десятилетний риск в калькуляторе FRAX.

Статистическая обработка проведена с использованием пакетов программ Statistica 10.0, США. При анализе количественных признаков сначала оценивали нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ), в случае отклонения от нормального распределения описательная статистика данных представлена в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). При сравнении двух независимых групп, в случае распределения признаков отличных от нормального использовали критерий Манна-Уитни (U) и Колмогорова-Смирнова, если же распределение было нормальным, сравнение двух независимых групп осуществляли при помощи критерия Стьюдента. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили, применяя коэффициент ранговой корреляции Спирмена и γ -корреляцию (для качественных признаков).

Результаты и обсуждения. При анализе полученных данных установлено, что медиана возраста у женщин с остеопорозом оказалась на 3,5 года выше, чем в группе с изолированной КБС ($p=0,0039$), а также выявлен больший стаж КБС ($p=0,007$) и менопаузы ($p=0,01$), по остальным показателям не было выявлено различий. Известно, что остеопороз и атеросклероз являются поздними проявлениями постменопаузального периода [9], но вероятно, что остеопороз реализуется в более поздние сроки, чем сердечно-сосудистая патология. Группы были сопоставимы по весу, росту, индексу массы тела, распространенности ожирения и избыточной массы тела, частоте артериальной гипертензии и уровням офисного давления. Установлено, что в группе женщин с коморбидной патологией частота инсультов была выше по сравнению с женщинами с изолированной КБС ($p=0,008$). В исследовании Jogisten L. et al. показано, что у пожилых женщин в остром периоде инсульта МПКТ снижалась на 8% по сравнению с контрольной группой, при этом риск развития инсульта увеличивался в 1,9 раз при снижении МПКТ на одно стандартное отклонение [10]. Однако М.Т. Mussolino и соавт. в крупном эпидемиологическом исследовании не обнаружили связи между МПКТ и развитием инсульта [11]. КБС представлена 2 формами: стенокардия напряжения и постинфарктный кардиосклероз. Частота постинфарктного кардиосклероза статистически не различалась между группами ($p=0,56$) (Таблица 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Женщины с ОП/Women with OP, n=94 Me[25;75]	Женщины без ОП/Women without OP, n=105 Me[25;75]	p
Возраст	67,5[62;77]	64[57;74]	0,0039
Вес	70.5[63;78]	75[64;84]	0,071
Рост	156.5[154;161]	158[155;163]	0,2
ИМТ	28[25;32]	29[25;33]	0,23
Ожирение 1	27(28,7%)	33(31,4%)	0,67
Ожирение 2	8(8,5%)	17(16,2%)	0,10
Избыточная масса тела	31(32,9%)	28(26,7%)	0,33
Стаж ИБС	10[5;17]	5[2;15]	0,007
Инсульты	18(19,2%)	7(6,7%)	0,008
Инфаркты	22(23,4%)	21(20%)	0,56
Стаж менопаузы	21[14;28]	16[8;26]	0,01
Хирургическая менопауза	18(19,1%)	15(14,3%)	0,35
СКФ	66[51;77]	70[58;82]	0,095
АГ	73(77,6%)	72(68,6%)	0,15
САД	131[120;140]	127[118;137]	0,19
ДАД	79[72;85]	75.5[70;82]	0,052
МПКТ L1-L5, г/см ²	0,974±0,230	1,031±0,200	0,000064
T-критерий L1-L5, SD	-0,8±1,6	-0,3±1,2	0,00046
МПКТ шейки бедра, г/см ²	0,808±0,166	0,857±0,188	0,000001
T-критерий шейки бедра SD	0,94±1,66	0,94±1,66	0,00001

В одномоментном исследовании 5050 мужчин и женщин для референсной базы данных по денситометрии NHANES III была показана статистически значимая ассоциация между низкой МПКТ и инфарктом миокарда у мужчин и статистически незначимая – у женщин. По всей видимости, сочетание остеопороза и ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом имеет гендерные особенности.

Наличие хронической сердечной недостаточности IIА установлено у 57,4% (54 абс.) женщин первой группы и 54,3% (57 абс.) второй группы (p=0,73). Далее мы провели анализ частоты встречаемости функциональных классов ХСН. Поскольку наличие 4 ФК и IIБ-III стадии ХСН было критериями исключения из исследования, то частота ФК распределилась следующим образом (Рис. 1).

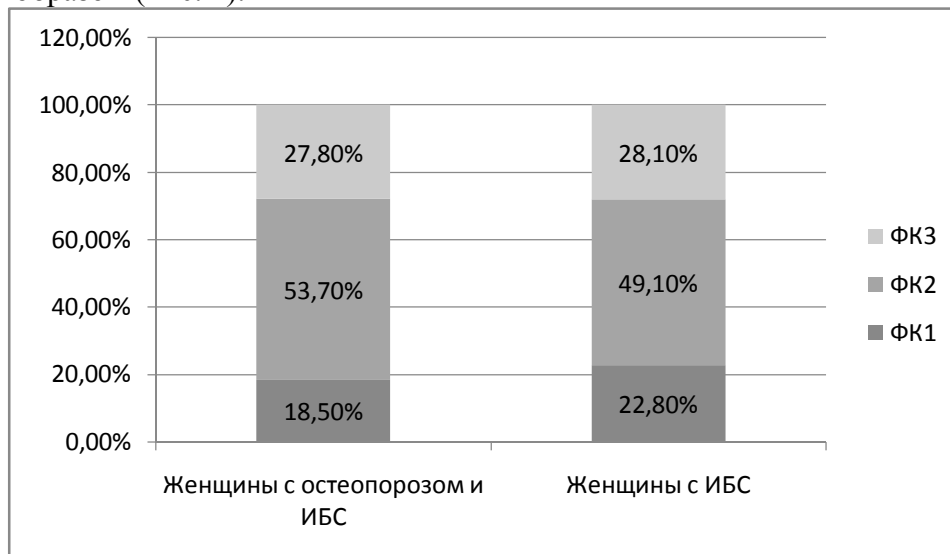


Рис. 1. Частота функциональных классов хронической сердечной недостаточности у женщин с коморбидной патологией и изолированной КВС.

Не выявлено различий по частоте 1ФК ($p=0,57$), 2 ФК ($p=0,62$) и 3ФК ($p=0,97$) между группами с сочетанной патологией и изолированной КБС. Основным клиническим проявлением ХСН была одышка различной степени выраженности. К настоящему моменту лишь ограниченное число исследований посвящено изучению взаимосвязи ХСН и остеопороза. Показано, что при наличии ХСН остеопороз встречается в 8-10%, а остеопения в 40-50% у пациентов с терминальной стадией. Риск перелома шейки бедра у пациентов с ХСН в 6 раза выше по сравнению с пациентами с другими ССЗ. В когортном исследовании продемонстрировано, что частота переломов различной локализации в течение 5 лет у пациентов с ХСН составила 10%, у пациентов без ХСН – 5% (ОШ 2,45 95%ДИ 2,11-2,85) [12].

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, проведенным у 50 женщин с коморбидной патологией и 59 женщин с изолированной КБС, установлено, что различные нарушения сердечного ритма встречались у 47 пациенток (94%) с коморбидной патологией и 51 женщины (86,4%) с изолированной КБС ($p=0,19$). Выявлены следующие нарушения сердечного ритма: синусовая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия, различные градации желудочковой экстрасистолии, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада 1 степени. Частота различных вариантов аритмий представлена в таблице 2.

Таблица 2

Частота нарушений ритма сердца у пациенток с коморбидной патологией и изолированной КБС

Нарушения ритма	Женщины с остеопорозом и КБС, n=50	Женщины с КБС n=59	p
Синусовая тахикардия, абс(%)	4(8%)	5(8,5%)	0,97
Наджелудочковая экстрасистолия	44(88%)	51(86,4%)	0,8
Редкие наджелудочковые экстрасистолы	32(64%)	38(64,4%)	0,96
Частые наджелудочковые экстрасистолы	12(24%)	13(22%)	0,78
Наджелудочковая тахикардия	19(38%)	21(35,6%)	0,65
Желудочковые экстрасистолы /	24(48%)	27(45,8%)	0,81
Lown 1	12(24%)	15(25,4%)	0,86
Lown 2	7(14%)	5(8,5%)	0,35
Lown3	-	-	-
Lown4a	2(4%)	1(1,7%)	0,46
Lown4b	2(4%)	1(1,7%)	0,46
Фибрилляция предсердий	5(10%)	3(5,1%)	0,32
Атриовентрикулярная блокада 1 степени	6(12%)	9(16,3%)	0,62

При оценке липидного спектра установлено, что в группе с изолированной КБС дислипидемия встречалась чаще ($p=0,02$). По показателям липидного спектра установлено, что у пациенток с изолированной КБС уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП имел тенденцию к повышению, однако не достиг статистически значимых различий (Таблица 3).

Таблица 3

Частота встречаемости дислипидемии и показатели липидного спектра у пациенток с остеопорозом в сочетании с КБС и изолированной КБС.

Показатель Data	Женщины с ОП / Women with OP, n=94	Женщины с изолированной КБС / WomenwithCAD, n=105	p
Дислипидемия абс/%	13(13,8%)	28(26,7%)	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	4,74±1,2	5,09±1,1	0,07
ЛПНП, ммоль/л	2,82±1,14	3,09±0,93	0,12
ЛПВП, ммоль/л	1,24±0,24	1,23±0,27	0,75
ТГ, ммоль/л	1,47±0,88	1,61±0,79	0,07
ИА	2,95±1,06	3,28±1,13	0,11

В настоящее время дискутируется связь между снижением МПКТ и дислипидемией [13-16]. Существует липидная теория остеопороза, в которой важная роль принадлежит окисленным липопротеинам низкой плотности, однако она не нашла своего подтверждения в рандомизированных исследованиях [17]. А результаты клинических исследований по оценке взаимосвязи между переломами и параметрами липидограммы противоречивы. В исследовании Yamaguchi изучалась ассоциация параметров липидного спектра с переломами позвонков у постменопаузальных женщин. Установлено, что уровень триглицеридов был статистически значимо ниже у пациенток с переломами позвонков [18]. Изучение других показателей липидограммы продемонстрировало противоречивые результаты. В популяционном 6-летнем наблюдательном исследовании, включившем более 27 тысяч человек, показано, что высокий уровень ЛПВП ассоциируется с повышенным риском переломов, а высокие значения триглицеридов снижали этот риск [19]. Повышенный уровень общего холестерина может играть протективную и негативную роль в плане повышения риска переломов [20, 21].

Поскольку у женщин с сочетанием остеопороза и КБС выявлена статистически значимая более высокая частота инсультов в анамнезе, нами проведен корреляционный анализ с использованием гамма-корреляции (инсульт в данном случае качественный признак) между наличием инсульта в анамнезе, общеизвестными факторами риска его развития, а также состоянием МПКТ в поясничных позвонках и шейке бедра.

Установлено, что наличие в анамнезе инсульта взаимосвязано с низким показателем МПКТ в шейке бедра ($\gamma=0,44$, $p<0,05$), абсолютным десятилетним риском перелома шейки бедра ($\gamma=0,51$, $p=0,043$), стажем менопаузы ($\gamma=0,43$, $p<0,05$) и уровнем общего холестерина ($\gamma=-0,41$, $p<0,05$).

Таким образом, особенности клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы у женщин с коморбидной патологией представлены более высокой частотой инсультов, при одинаковой частоте инфарктов. Нами не выявлены различия по частоте встречаемости хронической сердечной недостаточности, в том числе ее стадий и функциональных классов. При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ не было установлено различий в частоте различных нарушений ритма сердца между группами женщин с коморбидной патологией и изолированной КБС. Наличие инсультов в анамнезе было взаимосвязано с низкими значениями МПКТ в шейке бедра, стажем менопаузы, показателями общего холестерина.

Список литературы

1. Browner W.S., Seeley D.G., Vogt T.V. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of osteoporotic fractures research group. *Lancet*. 1991. 338. 335-8. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90489-c.
2. Von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med*. 1999. 106(3). 273-8. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)00028-5.
3. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A., O'Neill W.W., Yerkey M., Boura J., Kleerekoper M., Dickinson C.Z. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Card* 2005. 96 (8, 15). S 1059-63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.034.
4. Tanko L.B., Christiansen C., Cox D.A. Geiger M.J., McNabb M.A., Cummings S. R. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Mineral Res*. 2005. 20(11). 1912-20. DOI: 10.1359/JBMR.05711.
5. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif tissue Int*. 2003. 73(1). 15-20. DOI: 10.1007/s00223-002-2070-x.
6. Bagger Y.Z., Tanko L. B., Alexandersen P., Qin G., Christiansen C. Radiographic measure of aorta calcification is a specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med*. 2006. 259(6). 598-605. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01640.x.

7. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика. 2000. 214 с.
8. Дабровски А. Б. Суточное мониторирование ЭКГ. М.: Медпрактика. 2000. 208 с.
9. Сметник В.П., Ильина Л.М. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. Климактерий. 2007.(3). 3-12.
10. Jogesten L., Engstad T., Straume B., Viitanen M., Halvorsen D.S., Nykkerud S., Sjobrend K. Bone mineral density in acute stroke patients. Low mineral density may predict fist stroke in women. BMC Med Res Methodol. 2010. 29.10-35. doi: 10.1186/1471-2288-10-35
11. Mussolino M.T., Madans J.H., Gilium R.F. Bone mineral density and mortality in women and men. The NHANES I epidemiologic follow-up study. Ann Epidemiol. 2003.13(10). 692-7. DOI: 10.1016/s1047-2797(03)00062-0.
12. Majumdar S., Ezekowitz J., Lix L., Leslie W.D. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fracture: population-based cohort study of 45,509 subjects. JCEM. 2012. 97.1179-86. DOI: 10.1210/jc.2011-3055.
13. Makovey J., Chen J.S., Hayward C., Williams F.M., Sambrook P.N. Association between serum cholesterol and bone mineral density. Bone. 2009. 44. 208–13. DOI: 10.1016/j.bone.2008.09.020.
14. Kim K.C., Shin D.H., Lee S.Y., Im J.-A., Lee D.C. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. Yonsei Med. J. 2010. 51. 857–63. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.6.857.
15. Kim Y.H., Nam G.E., Cho K.H., Choi Y.S., Kim S.M., Han B.D. Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Endocr. J. 2013. 60. 1179–89. DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0224.
16. Jeong T.-D., Lee W., Choi S.-E., Kim J.S., Kim H.-K., Bae S.J. Relationship between serum total cholesterol level and serum biochemical bone turnover markers in healthy women. Biomed. Res. Int. 2014. May 15. DOI: 10.1155/2014/398397.
17. Esposito K., Capuano A., Sportiello L., Giustina A., Giugliano D. Should we abandon statins in the prevention of bone fractures? Endocrine. 2013.Oct. 44(2). 326-33. DOI: 10.1007/s12020-013-9924-z.
18. Yamaguchi T., Sugimoto T., Yano S., Yamauchi M., Sowa H., Chen Q., Chihara K. Plasma lipid and osteoporosis in postmenopausal women. Endocr. J. 2002. 49 (2). 211–7. DOI: 10.1507/endocrj.49.211.
19. Ahmed L. A., Schirmer Fonnebo V., Joakimsen R.M. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsostudy. Osteoporos. Int. 2006. 17 (3). 426–32. DOI: 10.1007/s00198-005-0003-z.
20. Sivas F., Alemdaroglu E., Elverici E., Kulug T., Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal Rheumatol. Int. 2009. 29 (8). 885–90. DOI: 10.1007/s00296-008-0784-4.
21. Szulc P., Varennes A., Delmas P.D., Goudable J., Chapurlat R. 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. DOI: 10.1002/jbmr.13.

References:

1. Browner W.S., Seeley D.G., Vogt T.V. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of osteoporotic fractures research group. Lancet. 1991. 338. 335-8. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90489-c.
2. Von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. Am J Med. 1999. 106(3). 273-8. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)00028-5.
3. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A., O'Neill W.W., Yerkey M., Boura J., Kleerekoper M., Dickinson C.Z. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. Am J Card 2005. 96 (8, 15). S 1059-63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.034.

4. Tanko L.B., Christiansen C., Cox D.A. Geiger M.J., McNabb M.A., Cummings S. R. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Mineral Res.* 2005. 20(11). 1912-20. DOI: 10.1359/JBMR.05711.
5. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif tissue Int.* 2003.73(1). 15-20. DOI: 10.1007/s00223-002-2070-x.
6. Bagger Y.Z., Tanko L. B., Alexandersen P., Qin G., Christiansen C. . Radiographic measure of aorta calcification is a specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *JInternMed.* 2006. 259(6). 598-605. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01640.x.
7. Makarov L.V. Holter monitoring. M.: Medpraktika. 2000. 214 s. in Russian.
8. Dabrowski A.B. 24-hour ECG monitoring. M.: Medpraktika. 2000. 208 s. in Russian.
9. Smetnik V.P., Ilyina L.M. Features of risk factors for cardiovascular diseases in women and the role of sex hormones. *Klimakterij.* 2007.(3). 3-12. in Russian.
10. Jogesten L., Engstad T., Straume B., Viitanen M., Halvorsen D.S., Hykkerud S., Sjobrend K. Bone mineral density in acute stroke patients. Low mineral density may predict fist stroke in women. *BMC Med Res Methodol.* 2010. 29.10-35. doi: 10.1186/1471-2288-10-35
11. Mussolino M.T., Madans J.H., Gilium R.F. Bone mineral density and mortality in women and men. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol.* 2003.13(10). 692-7. DOI: 10.1016/s1047-2797(03)00062-0.
12. Majumdar S., Ezekowitz J., Lix L., Leslie W.D. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fracture: population-based cohort study of 45,509 subjects. *JCEM.* 2012. 97.1179-86. DOI: 10.1210/jc.2011-3055.
13. Makovey J., Chen J.S., Hayward C., Williams F.M., Sambrook P.N. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone.* 2009. 44. 208-13. DOI: 10.1016/j.bone.2008.09.020.
14. Kim K.C., Shin D.H., Lee S.Y., Im J.A., Lee D.C. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med. J.* 2010. 51. 857-63. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.6.857.
15. Kim Y.H., Nam G.E., Cho K.H., Choi Y.S., Kim S.M., Han B.D. Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Endocr. J.* 2013. 60. 1179-89. DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0224.
16. Jeong T.-D., Lee W., Choi S.-E., Kim J.S., Kim H.-K., Bae S.J. Relationship between serum total cholesterol level and serum biochemical bone turnover markers in healthy women. *Biomed. Res. Int.* 2014. May 15. DOI: 10.1155/2014/398397.
17. Esposito K., Capuano A., Sportiello L., Giustina A., Giugliano D. Should we abandon statins in the prevention of bone fractures? *Endocrine.* 2013. Oct. 44(2). 326-33. DOI: 10.1007/s12020-013-9924-z.
18. Yamaguchi T., Sugimoto T., Yano S., Yamauchi M., Sowa H., Chen Q., Chihara K. Plasma lipid sand osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr. J.* 2002. 49 (2). 211-7. DOI: 10.1507/endocrj.49.211.
19. Ahmed L. A., Schirmer Fonnebo V., Joakimsen R.M. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsostudy. *Osteoporos. Int.* 2006. 17 (3). 426-32. DOI: 10.1007/s00198-005-0003-z.
20. Sivas F., Alemdaroglu E., Elverici E., Kulug T., Ozoran K. Serum lipidprofile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal *Rheumatol. Int.* 2009. 29 (8). 885-90. DOI: 10.1007/s00296-008-0784-4.
21. Szulc P., VarennesA., Delmas P.D., Goudable J., Chapurlat R. 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. DOI: 10.1002/jbmr.13.