



Batún-Garrido JAJ¹, Salas-Magaña M²

1 Servicio Medicina Interna. Centro Médico ISSET (Instituto de Seguridad Social del Estado de Tabasco). Villahermosa. Tabasco (México)

2 Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Villahermosa. Tabasco (México)

Relación entre la presencia de anemia y el riesgo de osteoporosis en mujeres con artritis reumatoide

Correspondencia: José Antonio de Jesús Batún-Garrido - Centro de Especialidades Médicas ISSET - Calle Paseo de la Ceiba s/n - 86100 Villahermosa - Tabasco (México)

Correo electrónico: antonio_bg1986@hotmail.com

Fecha de recepción: 17/05/2017

Fecha de aceptación: 14/11/2017

Resumen

Introducción: Los pacientes con artritis reumatoide presentan mayor prevalencia de osteoporosis, en parte por el uso de glucocorticoides; sin embargo, existen otros factores causales.

Material y métodos: Se estudiaron 122 mujeres con el diagnóstico de artritis reumatoide. Se determinaron las concentraciones séricas de hemoglobina y se realizó densitometría ósea por medio de absorciometría de rayos X de energía dual. Se utilizó un modelo de regresión logística multivariante para determinar la asociación de las variables estudiadas.

Resultados: El 32,8% de las mujeres estudiadas presentó hemoglobina <12 g/dL. La media de la T-score en columna lumbar fue $-1,8 \pm 1,5$; el 36,9% presentó una masa ósea baja, el 32,8% criterio de osteoporosis y el 30,3% T-score normal. La media de la T-score de fémur fue $-0,6 \pm 1,4$; el 63,9% fue con valor normal, el 23,8%, presentó masa ósea baja y el 12,3% criterio de osteoporosis. Se encontró relación entre hemoglobina ≥ 12 g/dL y una densidad mineral ósea (DMO) de fémur normal ($p=0,003$), y entre una hemoglobina <12 g/dL y DMO de fémur con osteoporosis ($p<0,000$). Existió una asociación independiente entre la osteoporosis y el índice de masa corporal <30 kg/m² (OR=4,1; IC 95%: 1,4-11,4; $p=0,009$) y la presencia de anemia (OR=8,9; IC 95%: 3,7-22,4; $p=0,001$).

Conclusiones: En nuestro trabajo se observa una asociación entre la anemia y la baja densidad mineral ósea en mujeres con AR principalmente en la región femoral, lo que hace importante el manejo adecuado y oportuno de la anemia en estas pacientes.

Palabras clave: anemia, osteoporosis, artritis reumatoide.



Relationship between the presence of anemia and the risk of osteoporosis in women with rheumatoid arthritis

Summary

Introduction: Patients with rheumatoid arthritis present a high prevalence of osteoporosis, partly due to the use of glucocorticoids. However, there are other causal factors.

Material and methods: 122 women diagnosed with rheumatoid arthritis were studied. Serum hemoglobin concentrations were determined and bone densitometry carried out by dual energy X-ray absorptiometry. A multivariate logistic regression model was used to determine the association of the variables studied.

Results: 32.8% of the women studied presented hemoglobin <12 g/dL. The mean T-score in the lumbar spine was -1.8 ± 1.5 ; 36.9% had a low bone mass, 32.8% osteoporosis criteria and 30.3% normal T-score. The mean of the femur T-score was -0.6 ± 1.4 ; 63.9% was normal value, 23.8% presented low bone mass and 12.3% criterion of osteoporosis. Hemoglobin ≥ 12 g/dL and a bone mineral density (BMD) of the normal femur ($p=0.003$), and between hemoglobin <12 g/dL and BMD of femur with osteoporosis ($p<0.000$). There was an independent association between osteoporosis and body mass index <30 kg/m² (OR=4.1, 95% CI: 1.4-11.4, $p=0.009$) and the presence of anemia (OR=8.9, 95% CI: 3.7-22.4, $p=0.001$).

Conclusions: In our study, we observed an association between anemia and low bone mineral density in women with RA mainly in the region femoral, which indicates that adequate and timely management of anemia is important in these patients.

Key words: anemia, osteoporosis, rheumatoid arthritis.

Introducción

Los pacientes con artritis reumatoide (AR), pueden presentar anemia asociada a la enfermedad crónica, la cual suele ser normocítica, normocrómica o, menos frecuentemente, microcítica, arregenerativa con niveles séricos de transferrina normales¹. En ausencia de tratamiento efectivo la anemia es muy prevalente oscilando entre el 30 y el 70% según las diferentes series².

Entre los mecanismos involucrados en el desarrollo de anemia se encuentra el acortamiento de la vida útil de los eritrocitos, la eritropoyesis inadecuada, anomalías en el metabolismo de hierro, así como el efecto de citocinas inflamatorias, con la interleucina-6 ejerciendo efectos sobre la hepcidina, la cual es una hormona que desempeña un papel importante en el desarrollo de anemia en pacientes con AR, ya que al disminuir los valores de hierro, regula el transporte de hierro a través de las membranas e inhibe su absorción intestinal y la liberación de los macrófagos y hepatocitos¹.

Los pacientes con AR suelen presentar mayor riesgo de desarrollar osteoporosis que la población en general, aumentando el riesgo de fracturas y la morbilidad. La incidencia suele ser de alrededor del 12-20% en la cadera y columna vertebral³.

La osteoporosis en los pacientes con AR puede deberse a la inflamación crónica, a la activación e inhibición de la función celular ósea, la modificación de la composición corporal, el empleo de glucocorticoides, la dieta, bajos niveles de actividad física y a la presencia de anemia^{4,5}.

Se ha observado que existe una relación entre la presencia de anemia y la osteoporosis. El exceso del esfuerzo del sistema hematopoyético secun-

dario a la constante producción de células sanguíneas en los pacientes con anemia juega un papel importante en el desarrollo de osteoporosis. A favor de esta idea se encuentra que las enfermedades hematológicas que presentan anemia crónica (como es el caso de la beta talasemia mayor, la anemia de células falciformes, la anemia hemolítica crónica, la anemia perniciosa y la hemofilia) muestran de manera concomitante osteoporosis⁵.

Un estudio en modelos murinos reportó que la pérdida crónica de sangre producía un aumento del microambiente hematopoyético reduciendo de manera relativa la cantidad ósea generada y activando su proceso de resorción⁶.

Realizamos el siguiente estudio con el objetivo de determinar los factores asociados con la osteoporosis de fémur (OF) y particularmente, si los bajos niveles de Hb (Hb <12 g/dL) es un factor asociado con la OF en una población de mujeres con AR.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo, en el cual se incluyeron pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de AR según los criterios ACR/EULAR 2010 que acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología durante el periodo de enero a junio de 2016. Se revisaron los expedientes clínicos y se registraron como variables la edad, género, antecedente de diabetes *mellitus*, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo; así como factores asociados a la AR como la duración de la enfermedad y el empleo de glucocorticoides o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como son metotrexate, leflunomida, azatioprina;



ningún paciente empleó tratamiento con biológicos. Se realizó medición de variables antropométricas. La participación en el estudio fue autorizada por cada paciente firmando un consentimiento informado.

Medición de variables antropométricas

Se pesó a los pacientes con una balanza, previamente calibrada, descalzos y con ropa ligera, expresando los resultados en kilogramos. Se midió la estatura por medio de un tallímetro estándar con el paciente en posición de pie, expresando los resultados en metros. Con estos resultados se calculó el índice de masa corporal (IMC) por medio de la fórmula peso/talla² (kg/m²), clasificando los resultados en los rangos de bajo peso: <18,5 kg/m²; normal: 18,5-24,9 kg/m²; sobrepeso: 25-29,9 kg/m²; obesidad: >30 kg/m².

Determinación de los parámetros bioquímicos

Con un ayuno mínimo de 8 horas, se determinaron las concentraciones séricas de albúmina (considerando como hipoalbuminemia <4 g/dL), proteína C reactiva ultrasensible (PCR-Us, considerándose como valor de corte ≥ 2 mg/dL debido a su asociación con el riesgo cardiovascular); y hemoglobina (Hb) <12 g/dL como anemia, ya que es el punto de corte determinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para mujeres no embarazadas⁷. Se consideró el factor reumatoide (FR) positivo con valores por encima de 15 UI/mL. Valores de anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado (APCC) >5 UI/mL se consideraron como positivos.

Actividad de la enfermedad

Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante la herramienta DAS-28 PCR, (*Disease Activity Score-28 C-Reactive Protein*) clasificándose como remisión una puntuación <2,3, actividad leve $\geq 2,3$ a <3,8, actividad moderada $\geq 3,8$ a <4,9 y actividad grave $\geq 4,9$.

Determinación de la densidad mineral ósea (DMO)

Se empleó un equipo G.E. Lunar (Madison, Wisconsin, EE.UU.) para realizar un escaneo mediante absorciometría de rayos X de energía dual en columna lumbar (L1-4) y en caderas derecha e izquierda (cuello femoral, trocánter y triángulo de Ward). Estos últimos se sumaron y se determinó como resultado el promedio de ambas caderas.

Los resultados de la T-score se interpretaron según lo definido por la OMS⁸: T-score $\geq -1,0$: masa ósea normal; T-score entre -1,0 y -2,5: masa ósea baja; T-score <-2,5: osteoporosis.

En este estudio se definió como osteoporosis una T-score <-2,5 en columna lumbar o en medición total de fémur.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico por medio del paquete SPSS 22.0. Se consideró como resultado significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Se empleó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar la distribución normal de las variables; las continuas se presentaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, según tuviesen o no una distribución normal, y se compararon con la t de Student o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, respectivamente. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, y fueron comparadas con la prueba de Chi cuadrada.

Finalmente se utilizó un modelo de regresión logística multivariante, utilizando el método de regresión Stepwise Forward para determinar la asociación de las variables estudiadas y la presencia de osteoporosis.

Resultados

Se estudiaron 122 mujeres con el diagnóstico de AR; la edad media de la población estudiada fue $56,3 \pm 10,4$ años, con un tiempo de evolución promedio de la enfermedad de $7,4 \pm 3,5$ años. En la tabla 1 se observan las características de la población estudiada distribuidas según la presencia o no de osteoporosis. El 29,5% presentó osteoporosis de cabeza de fémur o lumbar. En lo que respecta a las comorbilidades, el 35,2% presentó diabetes *mellitus* y el 18,8% hipertensión arterial sistémica. El 8,2% de la población estudiada era fumadora.

En cuanto a la actividad de la enfermedad, el 63,1% de las pacientes estaban en remisión, el 31,9% tenían actividad leve, el 3,3% presentaron actividad moderada y el 1,7% actividad grave.

El IMC que predominó fue el indicativo de obesidad (59,8%), seguido del de sobrepeso (23,7%) y finalmente del de peso normal (16,5%). La media del IMC fue $30,6 \pm 5,5$ kg/m².

Se encontró que el 54,1% de las pacientes empleaban glucocorticoides con un mínimo de tiempo de tres meses; el 78,7% usaban metotrexato y el 18,9% leflunomida.

Los resultados de los parámetros bioquímicos evaluados reportaron una media de Hb de $12,6 \pm 1,3$ g/dL. El 32,8% de las pacientes presentó anemia, la media de la PCR-Us fue de $3,4 \pm 9,1$ mg/dL y la de albúmina sérica de $4,05 \pm 2,5$ g/dL. El 69,7% presentó FR y el 10,7% APCC positivo.

La media de T-score en columna lumbar fue $-1,8 \pm 1,5$ y la media de DMO en esta localización fue $0,88 \pm 0,19$ g/cm². Predominó la masa ósea baja (36,9%), seguido de la osteoporosis (32,8%) mientras que el 30,3% presentó una masa ósea normal. La media de T-score de fémur fue $-0,6 \pm 1,4$ y la media de DMO fue $0,83 \pm 0,23$. En esta localización predominó el criterio de masa ósea normal (63,9%), seguido del de masa ósea baja (23,8%) y osteoporosis (12,3%). Las características de los resultados densitométricos y las concentraciones de Hb se resumen en la tabla 2.

Se realizó una regresión logística multivariante teniendo como variables dependiente la presencia de osteoporosis, determinándose su relación con la actividad de la enfermedad mediante DAS-28 PCR $\geq 2,3$, IMC <30 kg/m², edad >55 años y Hb <12 g/dL. Los resultados se resumen en la tabla 3.



Tabla 1. Relación entre las características generales y la presencia de osteoporosis en las mujeres con AR

Variable	Sin osteoporosis (N=86)	Con osteoporosis (N=36)	P
Edad, mediana (RIQ)	54 (49,3-58)	60 (59-64,7)	0,000*
Diabetes <i>mellitus</i> , %	37,2	30,6	0,48
Hipertensión arterial sistémica, %	17,4	22,2	0,53
IMC, media \pm DE	31,7 \pm 5,3	27,9 \pm 5,3	0,001*
Tabaquismo, %	6,9	11,1	0,44
PCR-Us, mediana (RIQ)	0,9 (0,2-2,5)	0,8 (0,4-1,07)	0,75
Hipoalbuminemia, %	81,4	75	0,42
Tiempo de evolución, mediana (RIQ)	7 (6-8,75)	7 (5-9)	0,66
DAS-28 PCR \geq 2,3, %	26,7	50	0,038*
Uso de glucocorticoide, %	50	63,9	0,16
Uso de metotrexate, %	80,2	75	0,51
Uso de leflonmida, %	17,5	22,2	0,53
APCC, %	10,4	11,1	0,91
Factor reumatoide positivo, %	69,7	69,4	0,97
Anemia, media \pm DE	12,9 \pm 1,1	11,8 \pm 1,5	0,000*

RIQ: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; PCR-Us: proteína C reactiva ultrasensible; DAS-28 PCR: *Disease Activity Score*; APCC: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

*Resultado significativo.

Tabla 2. Relación entre las concentraciones de hemoglobina sérica y los valores de la densitometría ósea lumbar y de fémur

	Hb <12 g/dL (N=40)	Hb \geq 12 g/dL (N=82)	P
DMO lumbar			
Masa ósea normal	25%	32,5%	0,44
Masa ósea baja	40%	37,3%	0,81
Osteoporosis	35%	30,2%	0,61
DMO fémur			
Masa ósea normal	45%	71,9%	0,003*
Masa ósea baja	30%	24,4%	0,50
Osteoporosis	25%	3,7%	<0,000*

Hb: hemoglobina; DMO: densidad mineral ósea ósea.

*Resultado significativo.

Tabla 3. Análisis multivariado entre los factores de riesgo y la presencia de osteoporosis en mujeres con AR

	OR	IC al 95%	P
DAS 28 PCR \geq 2,3	1,8	0,3-2,1	0,65
IMC <30 kg/m ²	4,1	1,4-11,4	0,009*
Edad >55 años	2,2	1,8-5,6-3,8	0,09
Hb <12 g/dL	8,9	3,7-22,4	0,001*

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; DAS-28 PCR: *Disease Activity Score*; IMC: índice de masa corporal; Hb: hemoglobina.

*Resultado significativo.



Discusión

Encontramos que los pacientes con AR y anemia tenían mayor riesgo de presentar osteoporosis en comparación con los pacientes con valores de Hb normales, afectando principalmente la densidad ósea femoral.

La frecuencia de anemia encontrada en nuestra población coincide con lo reportado en la literatura².

Se encontró que las mujeres que presentaban un IMC menor de 30 kg/m² tenían mayor riesgo de presentar osteoporosis; esto ha sido observado en múltiples estudios, debiéndose principalmente a que un mayor peso corporal produce una mayor carga mecánica sobre el tejido óseo, lo cual trae como resultado un aumento en la masa ósea. También se ha observado el efecto de los adipocitos y las adipocitocinas, como la leptina, pretina y amilina, las cuales pueden actuar directa o indirectamente sobre la actividad osteoclástica y osteoblástica dando como resultado la formación de masa ósea⁹. Por otro lado el tejido adiposo protege de manera indirecta ante la pérdida ósea al proporcionar una fuente y un depósito de conversión periférica de androstenediona, que es el metabolito activo del estrógeno, cuya disminución se asocia con mayor pérdida ósea debido a sus efectos reguladores sobre el sistema inmunológico y sobre las etapas oxidativas y efectos directos sobre las células óseas¹⁰.

Al realizar una comparación entre los pacientes con presencia o no de osteoporosis y la presencia de actividad de la enfermedad desde actividad leve a grave, teniendo como corte un DAS-28 PCR $\geq 2,3$ puntos, encontramos que las mujeres con osteoporosis tenían mayor actividad de la enfermedad; esto puede deberse al impacto que produce la inflamación sobre la remodelación ósea. La inflamación de la sinovial articular aumenta la expresión de citocinas, como es el caso del factor de necrosis tumoral, la IL-1 y la IL-6, así como el factor estimulante de colonias de macrófagos y el ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa- β (RANK), las cuales aumentan la osteoclastogénesis y destrucción ósea¹¹. Basados en el principio de que la activación de las células T es fundamental para la etiología de la AR y a la presencia de actividad semejante a las citocinas en medios con células T activadas observadas en investigaciones previas, Rifas *et al.*¹² realizaron un estudio para identificar los factores secretados por las células T que sean responsables de la inducción de IL-6 por parte de los osteoblastos, con lo cual se estimula la osteoclastogénesis y una producción de osteoclastos independientemente de RANK; encontrando una citocina a la cual denominaron por sus siglas en inglés SOFAT (factor de secreción osteoclastogénica activador de células T), la cual puede actuar para exacerbar la inflamación y el recambio óseo en condiciones inflamatorias, como es el caso de la AR.

Sin embargo, a pesar de que encontramos diferencias entre la actividad de la enfermedad y la presencia de osteoporosis, no se encontró signifi-

cancia al realizar la regresión logística. Esto puede deberse a que más de la mitad de los pacientes estaba en remisión y a que la mayoría de los pacientes con actividad eran de tipo leve, siendo de actividad grave menos del 2%.

Encontramos una asociación entre la anemia y el desarrollo de OF, tal como se reportó en el estudio InCHIANTI¹³, cuyo objetivo fue evaluar la relación entre la masa ósea y las medidas de densidad con la anemia, encontrando que la anemia y los bajos niveles de Hb se asocian negativa e independientemente con la masa ósea y la densidad, de manera limítrofe con la densidad ósea trabecular (T-score lumbar) y principalmente en el hueso cortical (T-score femoral).

Díaz *et al.*¹⁴, realizaron un estudio en ratas Wistar, encontrando que la anemia por déficit de hierro tuvo un impacto significativo a nivel óseo, afectando a su mineralización, disminuyendo la formación de la matriz y aumentando su resorción, esto asociado al metabolismo del colágeno. Se ha observado que el hierro participa en los procesos enzimáticos implicados en la síntesis de colágeno, el cual es un componente importante del tejido óseo ya que alrededor del 90% está compuesto de colágeno tipo I¹⁵. También se ha observado que el hierro es necesario para el metabolismo de la vitamina D, ya que los citocromos que se relacionan con la vitamina D usan hierro para llevar a cabo sus acciones¹⁶.

Otra explicación de la relación entre la anemia y osteoporosis en los pacientes con AR podría ser la observada en los pacientes con anemia de células falciformes, en donde la pérdida ósea se atribuye a la hiperplasia, a la inflamación secundaria a la anemia crónica, a la hipoxia y a la isquemia de la médula ósea¹⁷.

De igual manera los pacientes con anemia, independientemente de la etiología, tienen mayor grado de hipoxia, la cual es un importante estimulador de la resorción ósea induciendo la osteoclastogénesis y posteriormente la osteoblastogénesis¹⁸.

Un estudio realizado por Rutten *et al.*¹⁹ en pacientes con EPOC, encontraron una asociación entre las bajas concentraciones de Hb y el desarrollo de osteoporosis asociándolo a la hipoxia y a la inflamación.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el no clasificar morfológicamente la anemia, lo cual nos podría ayudar a determinar la etiología; ejemplo de ello es la anemia microcítica la cual puede deberse a gastritis atrófica, con lo que se disminuye la secreción ácida y conlleva a una mala absorción de ion calcio, lo cual puede contribuir al desarrollo de osteoporosis. Además al tratarse de un estudio transversal no se puede asegurar si la osteoporosis ocurrió antes del desarrollo de la anemia. Otra limitación es la falta de determinaciones de los niveles de vitamina D y parathormona. Una última limitación es el no haber recogido la prevalencia de fracturas por fragilidad, que es la principal complicación clínica de la osteoporosis.



Conclusiones

Podemos concluir una asociación entre la anemia y la baja densidad mineral ósea en pacientes con AR principalmente en la región femoral, aunque no podemos inferir una relación causal. La anemia crónica puede predisponer a la pérdida ósea, el desarrollo de osteoporosis y aumentar el riesgo de fracturas, siendo importante determinar los parámetros hematológicos y óseos en nuestros pacientes con AR, para poder corregir los valores de Hb y disminuir el riesgo de fractura.

Conflicto de intereses: Los autores declaramos la ausencia de conflictos de intereses y haber seguido todas las normas éticas para la realización de estudios clínicos.

Bibliografía

1. Masson C. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine*. 2011;78:131-7.
2. Ganna S. The prevalence of anemia in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54:257-9.
3. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, Uhlig T, Orstavik RE, Kostense PJ. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum*. 2003;49:209-15.
4. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbini CA, Martini LA. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2009;127:216-22.
5. Gurevitch O, Salvin S. The hematological etiology of osteoporosis. *Med Hypotheses*. 2006;67:729-35.
6. Gurevitch O, Khitrin S, Valitov A, Slavin S. Osteoporosis of hematologic etiology. *Exp Hematol*. 2007;35:128-36.
7. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107:1747-50.
8. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2003;921:1-164.
9. Mazocco L, Chagas P. Association between body mass index and osteoporosis in women from northwestern Rio Grande do Sul. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57:299-305.
10. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23:576-81.
11. Manzano F, Riesco M. Osteoporosis en la artritis psoriásica. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2013;14:72-9.
12. Rifas L, Weitzmann M. A novel T cell cytokine, secreted osteoclastogenic factor of activated T cells, induces osteoclast formation in a RANKL-independent manner. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3324-35.
13. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Penninx BW, Bartali B, Russo R, et al. Bone density and hemoglobin levels in older persons: results from the InCHIANTI study. *Osteoporos Int*. 2005;16:691-99.
14. Díaz-Castro J, López-Frías MR, Campos MS, López Frías M, Alférez MJ, Nestares T, et al. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats. *Eur J Nutr*. 2012;51:241-7.
15. Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: Master orchestrators of bone. *Calcif Tissue Int*. 2014;94:5-24.
16. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. 2014;55:13-31.
17. Gupta R, Marouf R, Adekile A. Pattern of bone mineral density in sickle cell disease patients with the high-Hb F phenotype. *Acta Haematol*. 2010;123:64-70.
18. Arnett TR, Gibbons DC, Utting JC, Orriss IR, Hoebertz A, Rosendaal M, et al. Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption. *J Cell Physiol*. 2003;196:2-8.
19. Rutten EP, Franssen FM, Spruit MA, Wouters EF. Anemia is Associated with Bone Mineral Density in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *CODP*. 2013;10:286-92.