

**Reyes García R<sup>1</sup>, Rozas Moreno P<sup>2</sup>, Muñoz Torres M<sup>3</sup>**

1 Servicio de Endocrinología - Hospital Rafael Méndez - Murcia

2 Servicio de Endocrinología - Hospital General de Ciudad Real

3 Unidad de Metabolismo óseo - Servicio de Endocrinología - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

## Enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis

Correspondencia: Rebeca Reyes García - Palas Atenea, 9 - 04009 Almería  
Correo electrónico: rebecarg@yahoo.com

### Resumen

En los últimos años diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación independiente de la edad entre diabetes tipo 2 y osteoporosis, así como un incremento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con disminución de la DMO y/o fractura osteoporótica. Las investigaciones más recientes se han centrado en los aspectos implicados en la fisiopatología de ambas enfermedades. En general, los estudios que han investigado la relación entre factores de riesgo cardiovascular, el metabolismo óseo, la masa ósea y riesgo de fractura han mostrado resultados no concluyentes y contradictorios. En pacientes con DM2 existe un incremento del riesgo de fracturas a pesar de una mayor DMO, condicionado fundamentalmente por un aumento del riesgo de caídas asociado a la presencia de complicaciones vasculares si bien las alteraciones en la calidad ósea son también un factor determinante. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos comunes a estas patologías no solo ayudaría a un mejor manejo de los pacientes sino que también podría contribuir al desarrollo de fármacos activos sobre ambos procesos.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus tipo 2, Osteoporosis, Enfermedad cardiovascular.*

# Cardiovascular disease, type 2 diabetes and osteoporosis

## Summary

In recent years various epidemiological studies have shown an independent association of age between type 2 diabetes and osteoporosis, as well as an increase in cardiovascular mortality in patients with a reduction in BMD and/or osteoporotic fracture. The most recent research has focussed on factors involved in the physiopathology of the two diseases. In general, the studies which have investigated the relationship between cardiovascular risk factors, bone metabolism, bone mass and risk of fracture have shown inconclusive and contradictory results. In patients with DM2 there is an increase in risk of fractures in spite of a higher BMD, caused essentially by an increased risk of falls associated with the presence of vascular complications, although changes in bone quality are also a determining factor. Knowledge of the physiopathological mechanisms common to these pathologies will not only help better management of patients, but also could contribute to the development of drugs which would act on the two processes.

**Key words:** Type 2 diabetes *mellitus*, *Osteoporosis*, *Cardiovascular disease*.

**Abreviaturas:** DMO: densidad mineral ósea; CT: colesterol total; C-HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad; C-LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; TG: triglicéridos; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM2: diabetes mellitas tipo 2; PTH: parathormona; NO: óxido nítrico; MGP: proteína matricial Gla; OPN: osteopontina; GIM: grosor íntima-media carotideo; OPG: osteoprotegerina; ECV: enfermedad cardiovascular; DE: desviación estándar; OR: *odds ratio*; HbA1c: hemoglobina glicosilada; GIP: *gastric inhibitory polypeptide*; GLP-1 *Glucagon like peptide-1*.

La diabetes mellitus tipo 2 y la osteoporosis constituyen dos entidades con importantes repercusiones sociosanitarias a nivel mundial derivadas fundamentalmente de la aparición de enfermedad cardiovascular en la primera y de fractura por fragilidad en la segunda. Aunque tradicionalmente ambas enfermedades y sus complicaciones asociadas se habían considerado procesos independientes, en los últimos años ha despertado gran interés el estudio de los factores y mecanismos comunes entre ambas.

## 1. Enfermedad cardiovascular y osteoporosis

En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación independiente de la edad entre ambos procesos<sup>1</sup> y un incremento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con disminución de la DMO y/o fractura osteoporótica. Aunque desde hace tiempo se sabe que ambas enfermedades comparten factores de riesgo que podrían justificar la asociación de ambas, como la edad, la depleción estrogénica, el sedentarismo, el consumo de alcohol y tabaco, y factores dietéticos<sup>2</sup> las investigaciones más recientes se

han centrado en los aspectos implicados en la fisiopatología de ambas enfermedades.

### 1.1. Factores de riesgo cardiovascular

Los estudios que han investigado la relación entre factores de riesgo cardiovascular, el metabolismo óseo, la masa ósea y riesgo de fractura han mostrado resultados no concluyentes y contradictorios en la mayoría de los casos.

### Dislipemia

En estudios *in vitro* el C-HDL parece mostrar un efecto inhibitorio de la actividad osteoblástica inducida por citoquinas inflamatorias a nivel de la pared vascular<sup>3</sup> y concentraciones elevadas de LDL oxidadas tiene un efecto apoptótico sobre células osteoblásticas<sup>4</sup>, inhibiendo su diferenciación y promoviendo la actividad osteoclástica<sup>5</sup>. La mayoría de los estudios realizados no encuentran relación entre C-LDL y DMO, aunque en un estudio reciente los valores de CT y LDL-c mostraron una correlación positiva con la DMO lumbar y de cadera en varones<sup>6</sup>. Además, valores elevados de TG tras ajustar por IMC se han asociado de forma positiva con la DMO<sup>7</sup>. En cuanto a la asociación entre lípidos y fractura vertebral, los resultados de los estudios difieren en función del sexo. Así, en mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral los niveles de CT, LDL-c y TGs fueron inferiores que en aquellas mujeres sin fractura<sup>8</sup> aunque en otros casos no se ha demostrado asociación<sup>9</sup>. Los estudios realizados en varones no han mostrado asociación entre lípidos y fractura vertebral<sup>6,9</sup>. En el estudio realizado por Hernández y cols. en una cohorte española de varones los niveles de LDL-c y CT fueron inferiores en aquellos sujetos con fractura no vertebral<sup>6</sup>. La discrepancia entre estudios podrá reflejar la influencia de factores genéticos, dietéticos y geográficos en esta asociación.

### Hipertensión arterial

En la HTA se ha descrito una mayor tasa de pérdida ósea en relación con un aumento de la excreción de calcio en orina que eleva los niveles de PTH<sup>10</sup>. Se ha propuesto una relación positiva entre la DMO y la presencia de HTA<sup>11,12</sup>, mientras que otros autores describen una asociación negativa o independiente<sup>13</sup>. En lo que respecta a la fracturas los datos son más consistentes y sabemos que la HTA es un factor de riesgo de fractura de cadera en mujeres<sup>14</sup> y para otras localizaciones en ambos sexos<sup>15</sup> siendo uno de los posibles factores patogénicos el aumento del riesgo de caídas condicionado en gran medida por el efecto hipotensor de los fármacos antihipertensivos. Otros autores han descrito como efecto clase de los fármacos hipotensores una discreta reducción del riesgo global de fractura que podría estar en relación con una disminución de la excreción urinaria de calcio<sup>15</sup>.

También se ha evaluado la influencia de diferentes tratamientos hipotensores sobre la DMO y otros factores relacionados. Así, en mujeres postmenopáusicas con HTA en tratamiento con tiazidas los niveles de marcadores de remodelado fueron inferiores respecto al grupo control y la DMO en columna fue superior<sup>12</sup>.

### Obesidad

Los mecanismos patogénicos responsables de la relación entre grasa y hueso son múltiples: péptidos gastrointestinales como GLP-1 y GIP, niveles circulantes de insulina y adipocinas. En muchas ocasiones esta relación es compleja y ha mostrado resultados discordantes. La leptina, adipocina aumentada en obesidad, a nivel hipotalámico frena la formación ósea por inhibición de la proliferación de los osteoblastos<sup>16</sup> mientras que sobre el hueso estimula la diferenciación osteoblástica e inhibe la osteoclástica<sup>17</sup>. Los resultados de los estudios clínicos también son contradictorios encontrándose una relación positiva entre los niveles plasmáticos de leptina con la DMO en mujeres<sup>18</sup> y negativa en varones<sup>19</sup>. Por otro lado la adiponectina suprime la osteoclastogénesis en estudios *in vitro*<sup>20</sup> y en DM2 los niveles séricos se relacionan negativamente con la DMO<sup>21</sup>.

Diferentes estudios han mostrado una relación positiva entre peso corporal y DMO. Esta relación es mayor en mujeres, postmenopáusia y en aquellos sujetos sedentarios<sup>22</sup>. Así mismo un metaanálisis reciente muestra el efecto protector de la obesidad sobre el riesgo de global de fractura<sup>23</sup>. Analizando los diferentes tipos de fracturas, se demuestra este efecto protector sobre fractura de cadera y fractura vertebral<sup>24</sup>, pero no sobre fractura de radio distal<sup>25</sup>.

### Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia es un marcador de riesgo cardiovascular que se ha asociado a una mayor tasa de resorción ósea<sup>26</sup> y a un mayor riesgo de fracturas<sup>27</sup>. Sin embargo, la terapia activa para controlar sus niveles séricos no fue capaz de disminuir la incidencia de fracturas<sup>28</sup>.

### Síndrome metabólico

Uno de los componentes fundamentales del síndrome metabólico es la hiperinsulinemia y la insulínresistencia. La insulina ha demostrado estimular la proliferación de osteoblastos y la secreción de otros factores implicados en la formación ósea como BMPs e IGF-1, por lo que sería esperable una mayor DMO en estos pacientes. Así en pacientes con síndrome metabólico se ha descrito una mayor DMO en cadera<sup>29</sup>. La presencia de síndrome metabólico se han relacionado además con un menor riesgo de fracturas no vertebrales tanto en hombres como en mujeres en un estudio transversal<sup>30</sup>, mientras que en un estudio prospectivo las fracturas clínicas incidentes fueron 2,6 veces más frecuentes en aquellos pacientes con síndrome metabólico respecto a controles<sup>31</sup>. En pacientes con DM2 la presencia añadida de otros componentes de síndrome metabólico se asoció a una menor prevalencia de fractura vertebral<sup>32</sup>.

### 1.2. Factores implicados en el metabolismo óseo y la enfermedad cardiovascular

#### Estrógenos

El efecto protector de los estrógenos sobre el sistema vascular en la mujeres premenopáusicas y el incremento de la enfermedad vascular después de la menopausia sugieren un papel de la depleción estrogénica en el desarrollo de la aterosclerosis en la mujer. En relación con este hecho, se ha observado que el gen del receptor alfa estrogénico se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular<sup>33</sup> y a su vez, ciertos polimorfismos del receptor beta parecen ser un factor de riesgo de infarto agudo de miocardio en varones españoles<sup>34</sup>.

#### Vitamina D

La relación entre vitamina D y enfermedad vascular ha sido estudiada con profundidad mostrando resultados contradictorios. En animales de experimentación concentraciones altas de vitamina D en la dieta favorecen el desarrollo de arterioesclerosis coronaria y aórtica<sup>35</sup>. En humanos, varios estudios han encontrado una asociación de riesgo entre ciertas variantes del gen del receptor de la vitamina D y la presencia de enfermedad coronaria<sup>36</sup>, mientras que otros no han encontrado asociación alguna<sup>37</sup>. Un estudio epidemiológico en EEUU mostró que la suplementación de los alimentos con vitamina D incrementaba la incidencia de enfermedad arterioesclerótica. Sin embargo, otros trabajos plantean la relación en sentido contrario y se ha asociado el déficit en vitamina D con la presencia de enfermedad arterial periférica<sup>38</sup> y de infarto de miocardio<sup>39</sup>, así como una relación inversa entre la 1-25 dihidroxivitamina D y el grado de calcificación coronaria<sup>40</sup>.

#### Parathormona (PTH)

Se han constatado receptores para la PTH a nivel de células cardíacas y células musculares lisas, atribuyéndose un efecto trófico sobre las mismas y sugiriéndose que podría ser la responsable de la hipertrofia del ventrículo izquierdo observado en

pacientes dializados. Por otro lado, en ratones con infarto agudo de miocardio el tratamiento con PTH favorece la migración de células progenitoras angiogénicas a la zona dañada lo que puede atenuar el daño isquémico<sup>41</sup> y recientemente también se ha objetivado que la PTH incrementa a nivel endotelial la expresión de NO<sup>42</sup>.

### Parámetros de remodelado

El déficit de MGP favorece la presencia y la extensión de calcificación vascular en animales de experimentación y determinados polimorfismos de ésta se asocian con un mayor riesgo de infarto de miocardio en humanos<sup>43</sup> por lo que se ha sugerido su papel en la inhibición de la calcificación vascular<sup>44</sup>. A su vez, la osteocalcina se expresa en tejido vascular y sus niveles séricos se han relacionado con parámetros de arterioesclerosis en pacientes con DM2<sup>45</sup>. La osteopontina (OPN) se expresa en lesiones ateromatosas calcificadas y ratones con niveles elevados OPN presentan un mayor GIM<sup>47</sup>. La proteína morfogenética ósea tipo 2 y su mediador osteogénico CbFa-1 (*core-binding factor  $\alpha$  1*) están aumentados en lesiones arterioscleróticas humanas pero no en vasos sanos<sup>47</sup>. La catepsina K, principal enzima implicada en la resorción ósea, podría estar involucrada en la desestabilización de la placa ya que se ha observado que en ratones *knockout* para ApoE el déficit de catepsina K preserva la estabilidad y la integridad arterial y disminuye la vulnerabilidad de la placa arteriosclerótica<sup>48</sup>.

### OPG

La OPG se expresa en las células musculares lisas y endoteliales de la pared arterial donde parece ser un factor autocrino de supervivencia de la célula endotelial<sup>49</sup>. El aumento de los niveles de OPG en suero se ha asociado a la presencia y severidad de calcificaciones arteriales en varias localizaciones y en distintas patologías: insuficiencia renal en hemodiálisis<sup>50</sup>, calcificación coronaria en artritis reumatoide<sup>51</sup> y calcificación aórtica abdominal en arteriopatía periférica<sup>52</sup>. Si la elevación sérica de la OPG es simplemente un marcador de daño vascular, representa un mecanismo de defensa o por el contrario es un mediador activo de progresión de la enfermedad permanece por aclarar.

El valor predictivo de los niveles séricos de OPG en la incidencia y mortalidad de la ECV se ha confirmado en distintas poblaciones de estudio. Así, se ha descrito que el aumento de las concentraciones séricas de OPG es un factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en condiciones de aterosclerosis acelerada como son mujeres de edad avanzada<sup>53</sup>, pacientes hemodializados<sup>54</sup> y diabéticos tipo 1<sup>55</sup> pero también en población general<sup>56</sup>. Los niveles plasmáticos elevados de OPG se asocian con la presencia y severidad de la enfermedad coronaria<sup>57</sup> y con la severidad de la arteriopatía periférica<sup>58</sup>. La OPG también se ha relacionado con marcadores subrogados de enfermedad arteriosclerótica subclínica. En mujeres postme-

nopáusicas sin ECV las cifras elevadas de OPG se relacionan de forma positiva con la disfunción endotelial, la rigidez arterial y el GIM<sup>59</sup>.

### 1.3. Marcadores subrogados de ECV y osteoporosis

La mayoría de los estudios transversales realizados han descrito una asociación inversa entre la presencia, severidad y progresión de la calcificación arterial y la DMO, tanto en mujeres postmenopáusicas<sup>60,61</sup> como en varones<sup>62</sup>, así como un aumento del riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas con calcificación aórtica<sup>63</sup>. La ateromatosis carotídea, otro marcador subrogado de ECV, se ha asociado con una menor masa ósea lumbar en mujeres postmenopáusicas<sup>64</sup> y mayor riesgo de fractura<sup>65</sup>. La presencia de osteoporosis y/o fractura también se han relacionado con un riesgo incrementado de enfermedad arteriosclerótica subclínica<sup>66</sup>.

### 1.4. Eventos cardiovasculares y osteoporosis

En mujeres osteoporóticas o con fractura vertebral se ha descrito un riesgo relativo de 3,9 y 3 respectivamente de eventos cardiovasculares, siendo este riesgo proporcional a la severidad de la osteoporosis al diagnóstico<sup>67</sup>. De la misma forma, la DMO lumbar está reducida en pacientes con enfermedad cardiovascular independientemente de la edad<sup>68</sup> y la presencia de enfermedad arterial periférica y/o cardiopatía isquémica se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera<sup>69</sup>. También se ha descrito una asociación significativa entre la presencia de infarto de miocardio y una baja masa ósea<sup>70</sup> y entre la presencia de osteoporosis/osteopenia y un riesgo incrementado de enfermedad coronaria obstructiva en ambos sexos<sup>71</sup>. Por otro lado, el descenso de 1 DE en la DMO en calcáneo y cuello femoral incrementa el riesgo de enfermedad cerebrovascular entre 1,3 y 1,9 respectivamente<sup>72</sup>.

## 2. Diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis y riesgo de fractura

### 2.1. Diabetes y masa ósea

El efecto deletéreo de la DM sobre el hueso varía en función del tipo de diabetes. En pacientes con DM2, aunque los resultados son dispares, parece existir un incremento del riesgo de fracturas a pesar de una mayor DMO, condicionado fundamentalmente por un aumento del riesgo de caídas asociado a la presencia de complicaciones vasculares si bien las alteraciones en la calidad ósea son también un factor determinante<sup>73</sup>.

Los estudios que han evaluado la DMO en pacientes con DM2 muestran resultados discordantes. A nivel lumbar se ha descrito un efecto positivo<sup>74</sup> negativo<sup>75</sup> o neutro<sup>76</sup>. En cadera los resultados se muestran algo más uniformes observándose en la mayoría de los estudios una mayor DMO para ambos sexos<sup>77</sup>, y en tercio distal de radio se ha descrito un efecto negativo<sup>76</sup> o neutro<sup>78</sup>. Los resultados de los estudios arriba indicados constatan de forma mayoritaria que los principales determinantes de la DMO en pacientes con DM2



ha sugerido que el GIP y la GLP-2 podrían ser responsables de la inhibición de la resorción ósea tras la ingesta de alimentos y se ha observado que los pacientes con DM2 tienen una disminución de este efecto tras la sobrecarga oral de glucosa<sup>92</sup>. En un estudio español realizado en ratas diabéticas se ha constatado que el GLP-1 tiene un efecto anabólico sobre el hueso de forma independiente a la insulina<sup>93</sup>. No obstante, si las alteraciones en el sistema incretina presentes en la DM2 son responsables de los cambios en la DMO en este grupo de pacientes está todavía por dilucidar.

### 3. Conclusión

La aterosclerosis y la osteoporosis son enfermedades crónicas degenerativas con una alta incidencia en países desarrollados y cuya prevalencia aumenta con la edad. Ambas entidades son procesos silentes con un elevado coste económico especialmente cuando aparecen las complicaciones agudas que incluyen enfermedad cardiovascular y fracturas. El sistema OPG/RANKL se ha sugerido como un mediador común para ambos procesos, pero su significado preciso se desconoce. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos comunes a estas dos patologías no solo ayudaría a un mejor manejo de los pacientes sino que también podría contribuir al desarrollo de fármacos activos sobre ambos procesos. La investigación en el modelo de la diabetes tipo 2 puede aportar datos relevantes sobre esta compleja asociación.

### Bibliografía

- Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppert M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis: from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007;18:251-9.
- Valero Díaz de la Madrid C, González Macías J. Osteoporosis y Arterioesclerosis. *Rev Esp Enf Metab* 2004;13:34-45.
- Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002;91:570-6.
- Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002;49:211-7.
- Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2346-8.
- Hernández JL, Olmos JM, Ramos C, Martínez J, De Juan J, Valero C, et al. Serum lipids and bone metabolism in men: The Camargo Cohort Study. *Endocr Journal* 2010;57:51-60.
- Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 2004;74:136-42.
- Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Journal* 2002;49:211-7.
- Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, Lulug T, Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Reumatol Int* 2009;29:885-90.
- Cirillo M, Strazzullo P, Galletti F, Siani A, Nunziata V. The effect of an intravenous calcium load on serum total and ionized calcium in normotensive and hypertensive subjects. *J Clin Hypertens* 1985;1:30-4.
- Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, Olszynski WP, Ioannidis G, Berger C. 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.
- Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, Castillo J, Valero C, Pérez Pajares I, et al. Bone turnover markers and bone mineral density in hypertensive postmenopausal women on treatment. *Maturitas* 2010;65:396-402.
- 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.
- Pérez-Castrillón JL, Martín-Escudero JC, Álvarez Manzanares P, Cortes Sancho R, Iglesias Zamora S, García Alonso M. Hypertension as a risk factor for hip fracture. *Am J Hypertens* 2005;18:146-7.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Hypertension is a risk factor for fractures. *Calcif Tissue Int* 2009;84:103-11.
- Takeda S. Central control of bone remodelling. *J Neuroendocrinol* 2008;20:802-7.
- Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200-9.
- Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa M, Yano S, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:341-7.
- Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, et al. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:S273-6.
- Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006;99:196-208.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Combination of obesity with hyperglycemia is a risk factor for the presence of vertebral fractures in type 2 diabetic men. *Calcif Tissue Int* 2008 83:324-31.
- Reid IR. Relationship between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008;19:595-606.
- De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330-8.
- Johnell O, Oneill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ, et al. Anthropometric measurements and vertebral deformities. *Am J Epidemiol* 1997;146:287-93.
- Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH. Distal radius fractures in older women: A 10-year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. The study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:97-103.
- Koh JM, Lee YS, Kim YS, Kim DJ, Kim HH, Park JY, et al. Homocysteine enhances bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through increased intracellular ROS generation. *J Bone Miner Res* 2006;21:1003-11.
- Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;350:2033-41.
- Sawka AM, Ray JG, Yi Q, Josse RG, Lonn E. Randomized clinical trial of homocysteine level lowering therapy and fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:2136-9.
- Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based US sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4161-4.
- Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: The Tromso study. *Osteoporos Int* 2006;17:426-32.

31. Von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svatberg J, Barret-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int* 2007;18:1337-44.
32. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Kurioka S, Yamauchi M, Yano S, et al. Associations between component of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone* 2009;45:174-9.
33. Lazaros L, Markoula S, Xita N, Giannopoulos S, Gogou P, Lagos G, et al. Association of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms with stroke risk in patients with metabolic syndrome. *Acta Neurol Scand* 2008;117:186-90.
34. Domingues-Montanari S, Subirana I, Tomás M, Marrugat J, Sentí M. Association between ESR2 genetic variants and risk of myocardial infarction. *Clin Chem* 2008;54:1183-9.
35. Kunitomo M, Kinoshita K, Bandô Y. Experimental atherosclerosis in rats fed a vitamin D, cholesterol-rich diet. *J Pharmacobiodyn* 1981;4:718-23.
36. Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M, von Korff A, Vesper K, Schmitz F, et al. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol* 2005;20:105: 90-5.
37. Ortlepp JR, von Korff A, Hanrath P, Zerres K, Hoffmann R. Vitamin D receptor gene polymorphism BsmI is not associated with the prevalence and severity of CAD in a large-scale angiographic cohort of 3441 patients. *Eur J Clin Invest* 2003;33:106-9.
38. Fahrleitner A, Prender G, Leb G, Tscheliessnigg K.H, Pinswanger- Solkner C, Obermsyer-Pietsch B, et al. Serum osteoprotegerin levels is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. *Bone* 2003;32:96-106.
39. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernández G, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 2007;99:903-5.
40. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R. Demer Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755-60.
41. Zaruba MM, Huber BC, Brunner S, Deindl E, David R, Fischer R, et al. Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival. *Cardiovasc Res* 2008;77:722-31.
42. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial nitric oxide synthase through protein kinase A and C pathways. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2831-7.
43. Herrmann SM, Whatling C, Brand E, Nicaud V, Garipey J, Simon A, et al. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2386-93.
44. Boström K. Insights into the mechanism of vascular calcification. *Am J Cardiol* 200;88(2A):20E-22E.
45. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Combination of obesity with hyperglycemia is a risk factor for the presence of vertebral fractures in type 2 diabetic men. *Calcif Tissue Int* 2008;83:324-31.
46. Isoda K, Nishikawa K, Kamezawa Y, Yoshida M, Kusuhara M, Moroi M, et al. Osteopontin plays an important role in the development of medial thickening and neointimal formation. *Circ Res* 2002;9:77-82.
47. Engelse MA, Neele JM, Bronckers AL, Pannekoek H, de Vries CJ. Vascular calcification: expression patterns of the osteoblast-specific gene core binding factor alpha-1 and the protective factor matrix gla protein in human atherogenesis. *Cardiovasc Res* 2001;52:281-9.
48. Samokhin AO, Wong A, Saftig P, Brömme D. Role of cathepsin K in structural changes in brachiocephalic artery during progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2008;200:58-68.
49. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000;275:20959-62.
50. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Takei T, Yumura W, et al. Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1886-9.
51. Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, et al. Serum Osteoprotegerin is increased and independently associated with coronary-artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2007;195:135-41.
52. Clancy P, Oliver L, Jayalath R, Buttner P, Golledge J. Assessment of a serum assay for quantification of abdominal aortic calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2574-6.
53. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:631-7.
54. Morena M, Terrier N, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:262-70.
55. Rasmussen LM, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Plasma osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 2006;154:75-81.
56. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2175-80.
57. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:1192-4.
58. Ziegler S, Kudlacek S, Luger A, Minar E. Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2005;182:175-80.
59. Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A, Matas Z, Gavish D, Mashavi M. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2009;204:608-11.
60. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, Hofman A, Witteman JC. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1926-32.
61. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68:271-6.
62. Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol* 2009;169:186-94.
63. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C, Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med* 2006;259:598-605.
64. Frost ML, Grella R, Millasseau SC, Jiang BY, Hampson G, Fogelman I, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int* 2008;83:112-20.
65. Jørgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. 2001;32:47-51.
66. Kim SM, Lee J, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with inflammation and pulse wave velocity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:594-8.

67. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20:1912-20. Epub 2005 Jul 18. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2006;21:352-60.
68. Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Boudreau R, Schwartz AV, et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int* 2007;18:999-1008.
69. Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int* 2007;18:1355-62.
70. Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporos Int* 2005;16:2053-62.
71. Varma R, Aronow WS, Basis Y, Singh T, Kalapatapu K, Weiss MB, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:1103-4.
72. Jørgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke* 2001;32:47-51.
73. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in Patients with Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* 2007;22:1317-28.
74. De Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005;16:1713-20.
75. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993;14:29-33.
76. Majima T, Komatsu Y, Yamada T, Koike Y, Shigemoto M, Takagi C, et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int* 2005;16:907-13.
77. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Zmuda JM, et al. Health ABC Study Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1084-91.
78. Bridges MJ, Mochhala SH, Barbour J, Kelly CA. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study. *Acta Diabetol* 2005;42:82-6.
79. De Luis Román DA, Aller R, Perez Castrillon JL, De Luis J, González Sagrado M, et al. Effects of dietary intake and life style on bone density in patients with diabetes mellitus type 2. *Ann Nutr Metab* 2004;48:141-5.
80. Pérez-Castrillón JL, De Luis D, Martín-Escudero JC, Asensio T, del Amo R, Izaola O. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications* 2004;18:317-21.
81. Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3355-63.
82. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002;25:1749-54.
83. Cigolini M, Miconi V, Soffiati G, Fortanato A, Iagulli MP, Lombardi S, et al. Hypovitaminosis D among unselected medical inpatients and outpatients in Northern Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:475-81.
84. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
85. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008;23:1334-42.
86. Sosa M, Saavedra P, Jódar E, Lozano-Tonkin C, Quesada JM, Torrijos A, et al. GIUMO Study Group. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese post-menopausal women with type 2 diabetes. The GIUMO Study. *Aging Clin Exp Res* 2009;2:27-32.
87. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, Derksen S, Metge C, O'Neil J. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone* 2007;40:1595-1601.
88. Williams JP, Blair HC, McDonald JM, McKenna MA, Jordan SE, Williford J, et al. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235:646-51.
89. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001;28:195-201.
90. Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 2006;17:1514-23.
91. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, Ajima M, Miura M, Hirota Y, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2915-20.
92. Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Rajatanavin R, Ongphiphadhanakul B. Reduced attenuation of bone resorption after oral glucose in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:858-62.
93. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapía S, Caeiro JR, Cancelas J, et al. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int* 2009;84:453-61.