

Abad Manteca L, Izquierdo Delgado E, Andrés Calvo M, Vega Tejedor G, Mendo González M, Pérez Castrillón JL

Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Río Hortega - Valladolid

Prevalencia de osteoporosis en pacientes con síndrome coronario agudo

Correspondencia: José Luis Pérez Castrillón - Hospital Universitario Río Hortega - Dulzaina, 2 - 47012 Valladolid
Correo electrónico: castrv@terra.es

Resumen

Objetivos: Valorar la relación entre osteoporosis y síndrome coronario agudo.

Material y métodos: En este estudio se incluyeron 163 pacientes con edades comprendidas entre 39 y 79 años, con una edad media de 62. De éstos, 83 eran pacientes con síndrome coronario agudo (90% infarto agudo de miocardio; 10% angina inestable). Los otros 80 pacientes pertenecían a un grupo control sin enfermedad cardiovascular.

Se obtuvieron medidas antropométricas y se realizaron densitometrías tanto de columna lumbar como de cuello femoral. Consideramos osteoporosis un *T-score* < -2,5 DE.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a densidad mineral ósea entre grupo de casos y controles. Estratificando los datos por enfermedad osteoporótica, observamos que la prevalencia es mayor, de forma estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con síndrome coronario agudo. Al analizar los datos por sexo, sólo en el grupo de mujeres con síndrome coronario agudo se observó mayor prevalencia de osteoporosis; no observamos la misma relación en el grupo de hombres.

Conclusiones: En nuestro estudio observamos una mayor prevalencia de osteoporosis en pacientes con síndrome coronario agudo.

Palabras clave: *Osteoporosis, Densidad mineral ósea, Síndrome coronario agudo.*

Prevalence of osteoporosis in patients with acute coronary syndrome

Summary

Objectives: To assess the relationship between osteoporosis and acute coronary syndrome.

Materials and Methods: This study involved 163 patients aged between 39 and 79 years, with an average age of 62 years. Of these, 83 were patients with acute coronary syndrome (90% acute myocardial infarction; 10% unstable angina). The other 80 patients belonged to a control group without cardiovascular disease.

Anthropometric measures were taken and densitometry carried out in both the lumbar spinal column and femoral neck. We considered a T-score < -2.5 DE as osteoporosis.

Results: No statistically significant differences were found regarding bone mineral density between the group of cases and the control group. Stratifying the data by osteoporotic disease, we observed that the prevalence is greater, to a statistically significant extent, in the group of patients with acute coronary syndrome. In analysing the data by sex, a greater prevalence of osteoporosis was found only in the group of women with acute coronary syndrome; the same relationship was not found in the group of men.

Conclusions: In our study we observed a greater prevalence of osteoporosis in patients with acute coronary syndrome.

Key words: *Osteoporosis, Bone mineral density, Acute coronary syndrome.*

Introducción

Aterosclerosis y osteoporosis son enfermedades crónicas degenerativas con una alta incidencia en la población general, representando dos importantes problemas de salud cuya prevalencia se irá incrementando a medida que aumente la edad media de la población^{1,2}. Son procesos silentes con un elevado coste económico que se manifiesta a partir de sus complicaciones, accidentes vasculares agudos y fracturas osteoporóticas. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación de ambos procesos de forma independiente a la edad^{3,4}.

La aterosclerosis que aparece en la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, es responsable de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares. Se caracteriza por una inflamación arterial crónica ocasionada y exacerbada por desordenes del metabolismo lipídico y otros factores de riesgo claramente identificados⁵. Un fenómeno característico de la aterosclerosis es la calcificación que se pone en marcha por un proceso activo en el que intervienen citocinas inflamatorias y otros mediadores que regulan el metabolismo fosfocálcico⁶. Estos mismos mecanismos pueden intervenir en un fenómeno opuesto que se produce a nivel óseo caracterizado por una disminución del contenido mineral óseo y alteraciones de la microarquitectura que definen a la osteoporosis. Llama la atención la asociación de ambos procesos, que comparten mecanismos, pero tienen una expresión diferente.

Existen numerosos estudios que valoran la relación entre enfermedades cardiovasculares y

osteoporosis. Hay dos tipos diferentes de estudios, trasversales y longitudinales siendo estos últimos los que tienen mayor interés. Estos estudios habitualmente utilizan marcadores subrogados para valorar la asociación de ambos procesos, calcificación vascular en la aterosclerosis y densidad mineral ósea en la osteoporosis. Tienen más valor aquellos estudios que emplean la presencia de enfermedad cardiovascular y de fractura como marcadores de enfermedad. Magnus *et al.*⁷ utilizando la base de datos NHANES III encontraron una relación independiente y estadísticamente significativa entre infarto de miocardio previo y baja masa ósea. El efecto era observado únicamente en varones y era independiente de la edad, consumo de alcohol, actividad física e índice de masa corporal. También en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional II/III se encontró una menor masa ósea, ajustada por edad y sexo, que en el grupo control⁸. Farhat *et al.*⁹ observaron que la DMO volumétrica en columna lumbar estaba disminuida en individuos con enfermedad cardiovascular, siendo el efecto independiente de la edad y de los niveles de citocinas inflamatorias, IL-1 e IL-6. En la población española no se ha analizado este aspecto.

El objetivo del presente estudio es valorar la prevalencia de osteoporosis en pacientes con síndrome coronario agudo en nuestro medio.

Material y métodos

Se realizó un estudio trasversal casos controles en el área sanitaria oeste de Valladolid. Durante el periodo 2001-2003 se analizaron 163 pacientes, 83 hospitalizados por infarto agudo de miocardio y

angina inestable y 80 controles. Se consideraron criterios de exclusión la presencia de alcoholismo, neoplasia, hiper o hipocalcemia y que recibieran tratamiento con fármacos que modificaran el metabolismo óseo. Además de recoger datos antropométricos, a todos los pacientes se les realizó una densitometría en las 4 semanas posteriores a su ingreso. El grupo control estaba constituido por individuos de la misma edad y sexo sin cardiopatía isquémica.

La densitometría se realizó en columna lumbar (L2-L4) y cuello femoral empleando un densitómetro de doble fotón (DXA, *Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, USA*). La DMO (Densidad Mineral Ósea) se expresó en g/cm² y se determinó el *T-score*, según los valores de referencia aportados por el fabricante del densitómetro. Pacientes con un *T-score* < -2,5 eran considerados osteoporóticos.

Los resultados se expresaron como media ± desviación standar. La comparación de medias se realizó mediante una t de Student y las variables cualitativas se compararon por una chi-cuadrado. La correlación entre variables se realizó con la r de Pearson. El programa estadístico empleado fue SPSS (SPSS, Chicago, Ill; Base 11.4 for Windows).

Resultados

Se estudiaron 163 pacientes de los que 83 tenían síndrome coronario agudo y 80 eran controles. La edad media de los pacientes (61 ± 10 años) era inferior a los controles (64 ± 8 años), habiendo un predominio de varones en los individuos con síndrome coronario agudo. Las características de los casos y controles se observan en la Tabla 1.

No había diferencias en la densidad mineral ósea en columna lumbar (1,136 ± 0,22 g/cm² vs. 1,122 ± 0,16 g/cm², p= 0,457) y cuello femoral (0,920 ± 0,15 g/cm² vs. 0,933 ± 0,12 g/cm² p= 0,882). En los pacientes con síndrome coronario agudo había un 31% de osteoporóticos frente al 14% del grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa, p= 0,017. Al analizarlo por sexos, en las mujeres la diferencia permanecía significativa (48% vs. 17%, p= 0,007), mientras que en los varones no lo era (21% vs. 7%, p= 0,183), (Figuras 1 y 2). Había 15 mujeres con osteoporosis en pacientes con síndrome coronario agudo frente a 9 mujeres en el grupo control. En los varones, 11 pacientes presentaban osteoporosis frente a 2 controles.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran que los pacientes con síndrome coronario agudo tienen una mayor prevalencia de osteoporosis que la población control, aunque sólo en el grupo de mujeres es estadísticamente significativo. Nuestros resultados muestran algunas diferencias con relación al NHANES III. Este estudio encuentra una

Tabla 1. Características de casos-contróles

| | Casos | Controles | |
|----------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Edad años | 61 ± 10 | 64 ± 8 | 0,044 |
| Sexo | 31M, 52V | 52M, 28V | |
| DMO L2-L4 g/cm ² | 1,136 ± 0,22 | 1,122 ± 0,16 | 0,457 |
| Cuello femoral g/cm ² | 0,920 ± 0,15 | 0,933 ± 0,12 | 0,882 |

menor masa ósea en la población con infarto de miocardio y específicamente en varones. En nuestro estudio no encontramos diferencias en la masa ósea, aunque sí en la prevalencia de osteoporosis y específicamente en el sexo femenino. Nuestras pacientes eran todas postmenopáusicas, por lo que probablemente haya elementos comunes que actúen sobre ambas enfermedades. Éstos podrían ser genéticos, factores de riesgo vascular que ejerzan un efecto perjudicial sobre la masa ósea, o mecanismos fisiopatológicos compartidos por ambas entidades.

Los factores genéticos juegan un papel importante en la osteoporosis. Estudios en gemelos y familias han estimado que entre el 50 y el 85% de la masa ósea está genéticamente determinada¹⁰. Las enfermedades cardiovasculares aterotrombóticas son procesos multifactoriales con un importante componente genético. En ambas enfermedades el número de genes que intervienen es amplio con una contribución pequeña de cada uno de ellos.

La vía metabólica Wnt-LPR es clave en la formación ósea¹¹. Recientemente en una familia iraní se ha descrito una mutación missense en LPR6 que codifica un correceptor. Se sustituye cisteína por arginina dañándose la señalización de Wnt *in vitro*. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de enfermedad coronaria, de densidad mineral ósea baja y de fractura osteoporótica, sugiriendo que ambas enfermedades pueden ser consecuencias pleotrópicas de alteración de la vía metabólica Wnt¹².

El sistema RANKL/OPG es el principal mecanismo regulador de la resorción ósea, habiéndose implicado polimorfismos que regulan osteoprotegerina (OPG) en ambos procesos¹³. Polimorfismos dentro del promotor del gen de la OPG (A163G y T245G) son detectados más frecuentemente en pacientes con fractura vertebral¹⁴, mientras que otros polimorfismos localizados en el promotor T950C y en el exon 1, G1181C, se asocian a mayor riesgo de cardiopatía isquémica, especialmente la unión de ambos polimorfismos¹⁵.

El polimorfismo en el codon 986 (A986S) del receptor sensor del calcio (CASR) se ha asociado a niveles elevados de calcio e incremento de prevalencia de osteoporosis^{16,17}. Este mismo polimorfismo puede ser un predictor de cardiopatía isquémica, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular¹⁸. Sin embargo, la relación con osteoporosis

Figura 1. Mujeres con osteoporosis

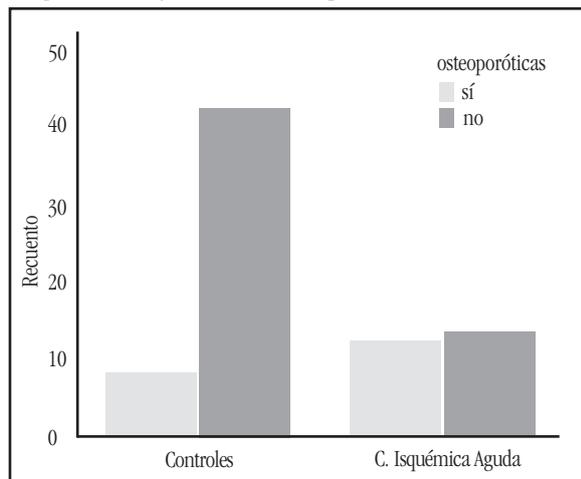
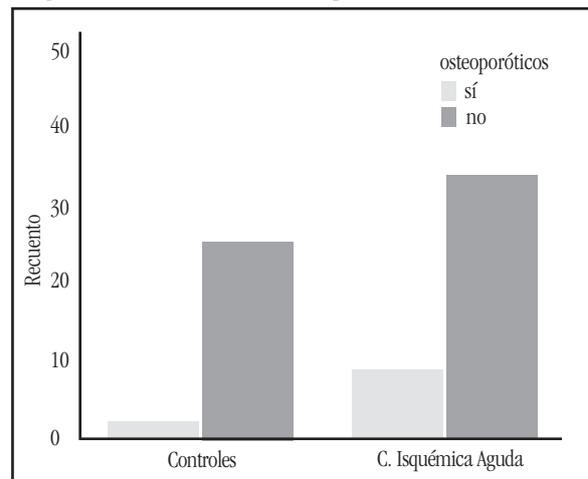


Figura 2. Varones con osteoporosis



aparecía únicamente en población joven pero no en mujeres postmenopáusicas ni en hipertensos^{19,20}. El gen *klotho* se asocia a la pérdida de masa ósea relacionada con la edad tanto en mujeres postmenopáusicas como en varones²¹. En una población japonesa se observó que el alelo A del polimorfismo G395A era más frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica que en el grupo control, con una OR de 1,82 ($p=0,004$)²².

Todos estos datos señalan un posible papel de los mecanismos genéticos en la asociación entre osteoporosis y cardiopatía aunque la contribución de cada uno de estos polimorfismos posiblemente sea pequeña.

Hay factores de riesgo vascular que determinan una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Estos elementos pueden influir sobre el metabolismo óseo reduciendo la masa ósea y facilitando la aparición de osteoporosis.

El tabaco es un factor de riesgo de aterosclerosis. Sus efectos sobre el metabolismo óseo han sido menos estudiados. En las mujeres actúa a nivel de los estrógenos disminuyendo sus niveles y perdiéndose el papel protector de los mismos. Además, produce un descenso de los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D que no se acompaña de niveles elevados de parathormona (PTH)²³. Estas alteraciones pueden provocar un descenso de la DMO, que se ha descrito predominantemente a nivel lumbar, de forma dosis dependientes, aunque no todos los estudios son concordantes.

La relación entre osteoporosis e hipertensión no está claramente establecida, aunque se han descrito numerosas alteraciones del metabolismo del calcio en pacientes hipertensos que pueden ocasionar un descenso de la masa ósea. Entre estas alteraciones incluimos un descenso del calcio iónico, incremento de la calciuria y del AMPc urinario, niveles elevados de PTH y calcitriol e incremento de la absorción intestinal de calcio²⁴.

De todas ellas, únicamente la hipercalciuria se ha asociado a un descenso de la masa ósea. La mayor parte de los estudios no encuentran relación entre cifras de tensión arterial y densidad mineral ósea²⁴. En nuestra población encontramos resultados similares, sin existir mayor riesgo de osteoporosis en la población hipertensa²⁵. Sin embargo, en un estudio retrospectivo que incluyó 998 pacientes con fractura de cadera la presencia de hipertensión incrementaba el riesgo de fractura (1,49 OR, 95% CI 1,3-1,8)²⁶.

La homocisteína es uno de los nuevos marcadores de riesgo vascular que se ha asociado a un incremento del riesgo de fractura osteoporótica. Estudios prospectivos realizados en una población europea y americana mostraron que niveles elevados de homocisteína se asociaban a mayor riesgo de fractura^{27,28}. Sin embargo, no todos los estudios obtienen estos resultados, y los de intervención que descienden los niveles séricos de homocisteína no han disminuido el número de fracturas²⁹.

No existen muchos estudios que relacionen lípidos plasmáticos, marcador subrogado de aterosclerosis, con densidad mineral ósea y/o fractura osteoporótica. Broulik *et al.*³⁰ mostraron que las mujeres osteoporóticas tenían niveles de colesterol superiores a los controles. Yamaguchi *et al.*³¹ encontraron que el colesterol-LDL estaba relacionado negativamente con la DMO mientras que el colesterol-HDL lo estaba positivamente. Se observó que los pacientes con masa ósea baja tenían concentraciones más elevadas de lípidos plasmáticos con mayor severidad de enfermedad vascular. En población asiática se han obtenido datos similares³². Otros estudios aportaron resultados diferentes. *The Framingham Osteoporosis Study* no mostró asociación entre niveles de colesterol y la aparición posterior de osteoporosis³³. Tampoco Tanko *et al.*³⁴ en un estudio realizado en 340 mujeres postmenopáusicas, menores de 76 años, encontraron relación. Por otra parte, en la población diabética no se ha

demostrado influencia de los lípidos plasmáticos sobre la densidad mineral ósea periférica³⁵.

Al igual que sucede con los factores genéticos, los factores de riesgo vascular pueden contribuir al descenso de masa ósea que aparecen en la cardiopatía isquémica aguda, aunque no todos los estudios son consistentes. Recientemente se ha intentado valorar el efecto de varios de estos factores agrupados en el síndrome metabólico sobre la masa ósea y fracturas osteoporóticas. La presencia de síndrome metabólico se asocia a masa ósea elevada, pero también a un mayor riesgo de fracturas³⁶.

La inflamación desempeña un papel central en la aparición de aterosclerosis y su desarrollo posterior. Células del sistema inmune se encuentran en las fases iniciales de la lesión aterosclerótica, ateroma, y aceleran su progresión posterior. Los linfocitos T siempre están presentes en la lesión aterosclerótica, predominando los linfocitos CD4. Estos son capaces de reconocer antígenos y diferenciarse al tipo 1 helper (TH1). A su vez las citocinas liberadas por macrófagos facilitan la diferenciación hacia estas células. Las células TH1 van a liberar determinadas citocinas, γ -interferón, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral alfa³⁷. En la osteoporosis la actividad de los osteoclastos puede ser modulada por la acción de interferón gamma (INF- γ) actuando sobre el *necrosis factor-receptor-associated factor 6* (TRAF-6)³⁸. De tal manera que los mismos mecanismos que intervienen en la estimulación de la resorción ósea y facilitan el descenso de la densidad mineral ósea facilitan la progresión de la placa de ateroma.

La osteoporosis más frecuente es la postmenopáusica, que es iniciada por una caída de estrógenos. El descenso de los mismos va a provocar un desequilibrio de la relación TH1/TH2 con un predominio de los TH1 de manera similar a lo descrito en la aterosclerosis³⁹. Esto se produce por un incremento de los niveles locales de IL-7 que van a provocar un incremento de concentraciones de citocinas inflamatorias, de RANKL y un descenso de TGF- β . Esta citocina ejerce un efecto beneficioso en el hueso ya que produce un incremento de la actividad osteoblástica y un descenso de su apoptosis³⁸. Existen numerosas similitudes en los mecanismos locales, de naturaleza inflamatoria, que intervienen en la osteoporosis y la aterosclerosis. Estos mecanismos fueron valorados por Farhat *et al.*⁹ en un amplio estudio de pacientes con enfermedad cardiovascular donde se valoró el efecto de citocinas inflamatorias (IL-6 y TNF- α) sobre la densidad mineral ósea. Los pacientes presentaban niveles más elevados de citocinas que los controles, pero éstas no tenían relación con la densidad mineral ósea medida en varias localizaciones. Hay que tener en cuenta que los niveles de citocinas sistémicos pueden no reflejar lo que sucede localmente.

Como conclusión, podemos decir que los pacientes con síndrome coronario agudo constituyen una población de riesgo para la aparición de osteoporosis, existiendo mecanismos que nos ayudan a explicar esta asociación.

Bibliografía

1. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rates of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1974-80.
2. Bauer DC, Palermo L, Black D, Cauley JA. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2002;13:606-12.
3. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schopper M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis, from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporosis Int* 2007;18:251-9.
4. Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, Werge T, Christiansen C, Tankó LB. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se?. *Osteoporosis Int* 2007;18:505-12.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
6. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, Quiao JH, Fishbein MC, Detrano RC, et al. Molecular, endocrine and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev* 2004;25:629-72.
7. Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporosis Int* 2005;16:2053-62.
8. Kenny AM, Boxer R, Walsh S, Hager WD, Raisz LG. Femoral bone mineral density in patients with heart failure. *Osteoporosis Int* 2006;17:1420-7.
9. Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrell K, Matthews KA, Boudreau R, Schwartz AV, et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporosis Int* 2007;18:999-1008.
10. Livshits G. Quantitative genetics of circulating molecules associated with bone metabolism: A review. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:47-61.
11. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 2007;13:792-801.
12. Mani A, Radhakrishnan J, Wang HE, Mani A, Mani M, Nelson-Williams C, et al. LPR6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 2007;315:1278-82.
13. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-25.
14. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2002;17:1744-51.
15. Soufi M, Schoppet M, Sattler AM, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC, et al. Osteoprotegerin gene polymorphisms in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3764-8.
16. Lorentzon M, Lorentzon R, Lerner UH, Nordström P. Calcium sensing receptor gene polymorphism, circulating calcium concentrations and bone mineral density in healthy adolescent girls. *Eur J Endocrinol* 2001;144:257-61.
17. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997;20:303-9.
18. März W, Seelhorst U, Wellnitz B, Tiran B, Obermayer-Pietsch B, Boehm BO, et al. Alanine to serine polymorphism at position 986 of the calcium-sensing receptor associated with coronary heart disease, myocardial infarction, all-cause, and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2363-9.
19. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Vignali E, Dipollina G, Berge V, et al. Calcium-sensing receptor gene polymorphism is not associated with bone mineral density in Italian postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2003;148:603-7.
20. Perez-Castrillon JL, Sanz A, Silva J, Justo I, Velasco E, Dueñas A. Calcium-sensing receptor gene A986S polymorphism and bone mass in hypertensive women. *Arch Med Res* 2006;37:607-11.
21. Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Valero C, Zarrabeitia AL, Ortiz F, Gonzalez-Macias J, et al. Klotho gene poly-

- morphism and male bone mass. *Calcif Tissue Int* 2007;80:10-4.
22. Imamura A, Okumura K, Ogawa Y, Murakami R, Torigoe M, Numaguchi Y, et al. Khlooto gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese. *Clin Chim Acta* 2006;371:66-70.
 23. Supervía A, Nogues X, Enjuanes A, Villa J, Mellibovsky L, Serrano S, et al. Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:234-41.
 24. Perez-Castrillon JL, Justo I, Sanz-Cantalapiedra A, Pueyo C, Hernandez G, Dueñas A. Effect of the Antihypertensive Treatment on the Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture. *Current Hypert Rev* 2005;1:61-6.
 25. Perez-Castrillon JL, Justo I, Silva J, Sanz A, Martín-Escudero JC, Igea R, et al. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2003;16:233-5.
 26. Pérez-Castrillón JL, Martín-Escudero JC, Alvarez-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.
 27. 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.
 28. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350:2033-41.
 29. 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.
 30. Broulik PD, Kapitola J. Interrelations between body weight, cigarette smoking and spine mineral density in osteoporotic Czech women. *Endocr Regul* 1993;27:57-60.
 31. 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.
 32. Cui LH, Shin MH, Chung EK, Lee YH, Kweon SS, Park KS, et al. Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporos Int* 2005;16:1975-81.
 33. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, Wilson PWF, Williams SA, Vaccarino VZ, et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: The Framingham Osteoporosis Study. *Bone* 2004;34:557-61.
 34. Tanko LB, Bagger YZ, Nielsen SB, Christiansen C. Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women? *Bone* 2003;32:8-14.
 35. Pérez-Castrillón JL, De Luis D, Martín-Escudero JC, Asensio T, Del Amo R, Izaola I. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications* 2004;18:317-21.
 36. Von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2007;18:1334-7.
 37. Kuiper J, Van Puijvelde G, Van Wanrooy E, Van Es T, Habets K, Hauer AD, et al. Immunomodulation of the inflammatory response in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:521-6.
 38. McCormick RK. Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Alternative Medicine Review* 2007;12:113-45.
 39. Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev* 2005;208:154-68.