مجله دیابت و لیپید ایران. زمستان ۱۳۸۷؛ دوره ۸(شماره ۲) ۱۶۶-۱۵۹

ارتباط بین سطح سرمی LDL با لیگاند فعال کننده گیرنده فاکتور هسته‌ای κB در زنان در دوران قبل و بعد از یائسگی

آرش حسین‌نژاد[۱]، حوریه ثقفی[۱] ، مظاهر رحمانی[۱] ، بهنود برادران نویری[۱]، باقر لاریجانی[*۱]

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 19:56 IRST on Saturday February 24th 2018

چکیده

مقدمه: پوکی استخوان و شکستگی‌های ناشی از آن به همراه بیماری‌های قلبی عروقی، هر دو از جمله بیماری‌های قابل پیشگیری هستند که سالیانه هزینه زیادی را بر نظام سلامت کشور تحمیل می‌کنند. هدف از انجام این مطالعه، پیدا کردن رابطه احتمالی بین سطح خونی انواع لیپیدهای خون و واگردش استخوانی در زنان پیش و پس از یائسگی بود.

روش‌ها: ۲۷۹ نفر از زنانی که برای بررسی وضعیت استخوانی به مرکز سنجش تراکم استخوان ارجاع داده شده بودند، از لحاظ سطح سرمی پروفایل لیپیدها، استئوپروتگرین[۱] و لیگاند گیرنده فعال کننده فاکتور هسته‌ای KB (NF – KB) (RANKL) ارزیابی شدند.

یافته‌ها: ارتباط معکوس معنی داری میان کلسترول تام سرم و تراکم استخوانی مهره‌های L2 – L4 (P = ۰/۰۲ و r = −۰/۱۵۲) و همچنین T – score مهره های L۲ – L۴ (P = ۰/۰۲ و r = −۰/۱۵۱) وجود داشت. LDL–C نیز به طور معکوس با تراکم استخوانی مهره‌های L۲ – L۴ (P = ۰/۰۰۷ و r = −۰/۱۸۴)، T – score در L۲ – L۴ (P = ۰/۰۰۷ و r = −۰/۱۸۴) و Z-Score مهره های L۲ – L ۴ (P = ۰/۰۴ و r = −۰/۱۳۴) رابطه داشت. اما هیچ رابطه‌ای میان تری‌گلیسرید و HDL – C با پارامترهای تراکم استخوان مهره‌های کمری یافت نشد. اگر چه ۳۵/۵٪ از زنانی که LDL > ۱۳۰ mg/dL داشتند از نظر سطح سرمی RANKL بالای صدک ۷۵ بودند، اما این میزان در بین زنان با LDL < ۱۳۰ mg/dL تنها ۱۸/۷٪ بود (Odds Ratio = ۲/۳۹ و P = ۰/۰۱ ۴/۶ – ۱/۲۴ : CI 95%). استئوپروتگرین رابطه‌ای با LDL – C نداشت. در آنالیز یک متغیره، LDL مستقل از سن رابطه معنی داری با RANKL داشت (P = ۰/۰۲).

نتیجه‌گیری: از آنجایی که RANKL یک نشانگر استخوانی است که تخریب استخوان را نشان می‌دهد، یافته مطالعه ما می‌تواند بیانگر اثر مخرب احتمالی LDL – C بر متابولیسم استخوان باشد.

واژگان کلیدی: LDL – C ، استئوپروز، استئوپروتگرین، RANKL

1- Osteoprotegrin

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم ، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[*] ***نشانی:*** تهران خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی ، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد ،کد پستی ۱۴۱۱۴، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۱۲ **تاریخ درخواست اصلاح:** ۸۷/۱۱/۲۵ **تاریخ پذیرش:** ۸۷/۱۲/۱۲

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 19:56 IRST on Saturday February 24th 2018

مقدمه

شکستگی‌های ناشی از استئوپروز و بیماری‌های قلبی عروقی، همچنان در صدر عوامل بیماری‌زا و مرگ و میر در افراد سالمند قرار دارند. شواهد روز افزون بیولوژیک و اپیدمیولوژیک گویای ارتباطی احتمالی بین این دو بیماری هستند[۲ و ۱]. در مطالعات مقطعی و طولی اپیدمیولوژیک، سطح پایین توده استخوانی با افزایش مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی عروقی [۵ – ۳]، ناتوانی‌های ناشی از آنها [۷ و ۶] و همچنین شدت آترواسکلروز ساب‌کلینیکال [۹ و ۸] رابطه داشته است.

سازوکارهای مشترکی برای ارتباط احتمالی سطح پایین تراکم استخوان و آترواسکلروز بیان شده‌اند. در هر دو بیماری، عوامل ایمونولوژیک و التهابی نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی آنها ایفا می‌کنند. استئوپروتگرین (OPG) به‌عنوان یک "گیرنده طعمه"[1] برای لیگاند فعال کننده گیرنده فاکتور هسته‌ای[2] KB (NF – KB) (RANKL) عمل می‌کند.OPG و RANKL ، از مهم‌ترین تنظیم کننده‌های استئوکلاستوژنز هستند و با اتصال OPG به RANKL، RANKL دیگر نمی‌تواند به فعال کننده گیرنده‌ی فاکتور هسته‌ای KB (RANK) [3] حاضر بر روی استئوکلاست بچسبد [۱۱ و ۱۰]. اخیراً نشان داده شده که OPG نه تنها به عنوان یک مهارگر تولید استئوکلاست، بلکه به عنوان یک واسطه باز دارنده بیماری‌های قلبی عروقی، کلسیفیکاسیون شریانی و آتروژنز عمل می‌کند . در یک مطالعه نشان داده شده است که OPG به مقدار بسیار زیاد در استخوان‌ها ، قلب و شریان های بزرگ بیان می‌شود [۱۲]. RANK و OPG و سیتوکین های التهابی همچنین در شریان های آترواسکلروتیک یافت می‌شوند [۱۳].

عامل دیگری که هم بر روی سلول‌های عروقی و هم سلول‌های استخوانی اثر منفی دارد، لیپیدهای سرمی است[۱۵ و ۱۴]. علاوه بر نقش تثبیت شده لیپیدها در ایجاد آتروم، نشان داده شده که لیپیدها در شرایط آزمایشگاهی بر روی استئوبلاست‌ها [۱۸ – ۱۶] و استئوکلاست‌ها [۱۹] نیز اثر می‌گذارند. محصولات اکسیداسیون لیپوپروتئین و رژیم غذایی آتروژن، می‌تواند تمایز سلول‌های پیش استئوبلاست[4] را مهار کند [۲۰] و باعث کاهش میزالیزاسیون استخوان شود. این بررسی‌ها بیانگر یک ارتباط بین سطح سرمی انواع لیپیدها و متابولیسم استخوانی است. هدف از انجام این مطالعه یافتن ارتباط بین سطح سرمی انواع لیپیدهای خون با واگردش استخوانی در زنان قبل و بعد از دوران یائسگی است.

روش‌ها

زنانی که جهت بررسی به واحد سنجش تراکم استخوان مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران ارجاع داده شده بودند ، برای ورود به مطالعه در نظر گرفته شدند. رخ ندادن قاعدگی به‌مدت حداقل ۱۲ ماه به‌عنوان یائسگی در نظر گرفته شد. زنانی که مبتلا به اختلالات تیرویید، بیماری‌های مزمن کبدی و کلیوی بودند، از مطالعه حذف شدند. همچنین بیمارانی که داروهایی با پتانسیل تغییر متابولیسم استخوانی مصرف می‌کردند نیز وارد مطالعه نشدند. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم تأیید شد و رضایت‌نامه آگاهانه از همه شرکت کنندگان گرفته شد.

قد، وزن و فشار خون سیستولی و دیاستولی اندازه‌گیری شد. نمونه خون وریدی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد. کلسترول تام (TC)، لیپوپروتیین با چگالی کم (LDL) و لیپوپروتئین با چگالی زیاد (HDL) با روش آنزیماتیک اندازه‌گیری شد. استئوپروتگرین (OPG) با روش ELISA و کیت انجام شد (با ضریب تغییرات درون گروهی و بین گروهی ۶/۶٪ و ۷/۵٪). سطح سرمی RANKL با روش ELISA به‌وسیله کیت Biomedica با روش ELISA اندازه گیری شد (با ضریب تغییرات درون گروهی و بین گروهی ۴/۱٪ و ۵/۱٪). تراکم استخوان (BMD) با روش DXA با استفاده از دستگاه Lunar DPX-MD (Lunar Corporation, Madison, USA) انجام شد. دستگاه DXA

1- Decoy receptor
2 - Rceptor activator of nuclear factor KB ligand
3- Rceptor activator of nuclear factor KB

4 - Pre – Osteoblast

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 19:56 IRST on Saturday February 24th 2018

هر روز و هر هفته با روش‌های مناسب کالیبره شد. در مهره‌های دوم تا چهارم کمری و همچنین استخوان فمور (گردن، تروکانتر و کل فمور)، تراکم استخوان با مقیاس g/cm^2 محاسبه شد.

یافته‌ها

در مجموع ۲۷۹ نفر وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک و یافته‌های آزمایشگاهی آنها در جدول ۱ ارائه شده‌اند. نمونه‌ها شامل ۱۷۷ زن یائسه (میانگین سنی ۷ ± ۵۸) و ۱۰۲ زن پیش یائسه (میانگین سنی ۷ ± ۴۸) بودند. کلسترول تام سرم به‌طور معکوس و معنادار با BMD مهره‌های L2تا L4 (P = ۰/۰۲ ، r = −۰/۱۵۲) و T-score مهره های L2-L4 (P= ۰/۰۲ ، r=۰/۱۵۱) رابطه داشت. LDL نیز با BMD (P=۰/۰۰۷و r=۰/۱۸۴) ، T-score (P=۰/۰۰۷ ، r=۰/۱۸۴) و Z score (P=۰/۰۴ ، r=۰/۱۳۴) مهره های L2-L4 ارتباط منفی داشت. با این وجود هیچ ارتباطی بین HDL وTG با مقادیر BMD مهره‌های کمری یافت نشد. لیپیدهای اندازه‌گیری شده با مقادیر BMD لگن رابطه معنی‌داری نشان ندادند.

مقادیر سرمی OPG به‌طور مثبت با سن رابطه داشت (P = ۰/۰۰۱ و r = ۰/۲۲۵). مقادیر سرمی OPG همچنین با میزان BMD لگن رابطه منفی داشت (P = ۰/۰۲ و ۰/۱۶۰ =r)، که این رابطه با T–score لگن هم وجود داشت (P = ۰/۰۲ و r = −۰/۱۵۸). ارتباط معناداری میان سطح سرمی OPG و BMD مهره‌های کمری یافت نشد. سطح TG و HDL – C رابطه‌ای با میزان OPG نشان ندادند. سطح سرمی RANKL نیز با مقادیر BMD نه در مهره‌های کمری و نه در لگن، رابطه معناداری نشان نداد.

در حالی که ۳۵/۵٪ از زنان با LDL > ۱۳۰ mg/dL دارای سطح سرمی RANKL بالاتر از صدک ۷۵ افراد مورد مطالعه بودند، این میزان در زنان با LDL < ۱۳۰ mg/dL تنها ۱۸/۷٪ بود (۴/۶ – ۱/۲۴: CI 95% و ۲/۳۹ = Odds Radio و P = ۰/۰۱). چنین رابطه‌ای بین OPG و LDL یافت نشد. در آنالیز یک متغیره، LDL ارتباط معنادار مستقل از سن با RANKL داشت (P = ۰/۰۲).

جدول ۱- ویژگی های دموگرافیک و بیوشیمیایی افراد شرکت کننده در مطالعه

متغیرها	میانگین	انحراف معیار
سن(سال)	۵۵/۳٤	۸/۷۰
قد(cm)	۱۵۷/٦۰	۵/۹۵
وزن (kg)	٦۹/۰۹	۱۳/٦۹
نمایه توده بدن(kg/m2)	۲۷/۷۳	۵/۰۰
تراکم استخوان ران(g/cm2)	۰/۹۱	۰/۱٤
T scoreاستخوان ران	−۰/۷۱	۱/۲۲
Z scoreاستخوان ران	−۰/۱٦	۱/۰۱
تراکم استخوان ستون فقراتL2_L4 (g/cm2)	۱/۰۳	۰/۱۸
T score استخوان ستون فقرات L2_L4	−۱/۳۷	۱/۵۲
Zscore استخوان ستون فقرات L2_L4	−۰/۵۷	۱/۲۸
تری گلیسرید(mg/dl)	۱٦۲/٦۸	۸۵/۱۲
کلسترول تام (mg/dl)	۲۲۲/۷۱	٤۲/۲۸
HDL (mg/dl)	۵۰/۱٦	۱۲/٦۹
LDL (mg/dl)	۱۲۳/۲۱	۲۷/۱۹
استئوپروتگرین (pmol/l)	۵/۸۷	۱/۹۹
RANKL (pmol/l)	۰/۰۹	۰/۱٦

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 19:56 IRST on Saturday February 24th 2018

جدول ۲- مقایسه یافته های آزمایشگاهی در ۳ گروه در وضعیت های مختلف تراکم استخوان

متغیرها	وضعیت تراکم استخوان		
	سالم	استئوپنی	استئوپروز
کلسترول تام (mg/dl) †	۲۱۱±۳۹	۲۲۷±٤٦	۲۳۰±۳۵
LDL (mg/dl) †	۱۱۵±۲۷	۱۲۵±۲۷	۱۳۰±۲٤
HDL (mg/dl) ††	٤۹±۱۱	۵۰±۱۳	۵۰±۱۲
تری گلیسرید (mg/dl) ††	۱۵۳±۸۳	۱٦٦±۸٦	۱۷۰±۸۸
استئوپروتگرین (pmol/l) ††	۵/٤۷±۱/۷۰	٦/۰۵±۲/۱۹	٦/۰٦±۲/۰۷
RANKL (pmol/l) ††	۰/۰۷±۰/۱۳	۰/۱۰±۰/۲۰	۰/۱۰±۰/۱۳

† مقادیر P معنی دار بود (P<۰/۰۵)
تعداد در گروه سالم: ۷۲ نفر
†† مقادیر P معنی دار نبود (P>۰/۰۵)
تعداد در گروه استئوپنی: ۹۴ نفر
* مقادیر ± نشانگر میانگین± انحراف معیار است.
تعداد در گروه استئوپروز: ۵۰ نفر

Test: Analysis of variance

بحث

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که سطح کلسترول تام خون (TC) و کلسترول لیپوپروتیین کم چگال (LDL – C) ،به‌طور معکوس با تراکم استخوان در هر دو گروه زنان قبل و بعد از یائسگی در ارتباط بود. یافته مطالعه ما هم‌راستا با مطالعه‌ی Cui و همکاران است که زنان قبل و بعد یائسگی را در کره جنوبی بررسی کردند [۲۱]. با این وجود Zabaglia و همکاران هیچ رابطه ای بین TC و LDL – C با BMD در زنان یائسه نیافتند[۲۲].

شماری از مطالعات ارتباط مثبتی بین BMD و TG بیان کرده‌اند. Cui و همکاران گزارش داده‌اند که میزان TG ارتباط معنادار مثبتی با مقادیر BMD در تروکانتر زنان بعد از یائسگی داشته است[۲۱]. Adami و همکاران نیز بیان داشتند که BMD کل بدن و لگن به‌طور مثبت با سطح سرمی TG رابطه دارد[۲۳]. با این وجود Zaglabia و همکاران هیچ وابستگی بین TG و BMD نیافتند[۲۲]. ما نیز رابطه‌ای بین TG و BMD پیدا نکردیم.

مقالات ارائه شده درباره رابطه HDL – C و BMD بحث برانگیز هستند[۲۸ – ۲۴]. بعضی گزارش‌ها حاکی از یک رابطه منفی بین BMD و HDL – C هستند[۲۴]. Zabaglia هیچ وابستگی بین سطح خونی انواع لیپیدها و BMD پیدا نکرد، مگر برای HDL – C که یک رابطه منفی در زنان یائسه وجود داشت[۲۲]. با این وجود، یافته‌های Cui و همکاران با یافته‌های مطالعه ما، که رابطه‌ای بین HDL – C و BMD بدست نیامد، همخوانی دارد. با این که ارتباط و وابستگی بین سطح خونی لیپیدها و BMD در پاره‌ای از مطالعات نشان داده شده، ولی یک ارتباط قطعی هنوز در آن یافت نشده است. BMD با افزایش سن کاهش می‌یابد ولی با BMI یک رابطه مثبت دارد. از آنجایی که هر دو عامل سن و BMI رابطه نزدیکی با سطح خونی لیپیدها دارند، مطالبقت سن و BMI بین گروه‌های مورد مقایسه باید در نظر گرفته شود.

یافته‌های ما نشان داد که سطح T و LDL-C در بین گروه‌های با وضعیت استخوانی مختلف متفاوت بود و در بیماران استئوپنی نسبت به افراد عادی و در بیماران استئوپروز نسبت به بیماران استئوپنیک به‌طور معناداری بالاتر بود. این یافته حتی بعد از تطبیق دادن سن و BMD همچنان باقی ماند. این سیر صعودی میانگین لیپیدها با افزایش شدت پوکی استخوان با یافته‌های دیگر ما مبنی بر ارتباط منفی بین TC و LDL با BMD توافق دارد.

با وجود مطالعات بسیار انجام شده برای روشن شدن رابطه بین سطح خونی انواع لیپیدها و BMD، همچنان پاتوفیزیولوژی و سازوکارهای مولکولی ارتباط آنها به‌خوبی یافت نشده‌اند . مطالعات اخیر تأکید زیادی بر نقش OPG و RANKL در متابولیسم استخوان داشته‌اند. OPG گلیکوپروتئین محلولی است که به ابرخانواده فاکتور

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 19:56 IRST on Saturday February 24th 2018

نکروز تومور[1] (TNF) تعلق دارد[۳۰ و ۲۹ و ۱۲]. OPG به عنوان یک گیرنده طعمه RANKL، از طریق مهار اتصال آن به گیرنده‌ی فعال کننده NF – KB(RANK) ، فرآیند استئوکلاستوژنز را مهار می‌کند[۱۱ و۱۰]. ما یک رابطه‌ی معنادار مثبت بین OPG و سن پیدا کردیم که گزارش‌های مشابهی درباره این ارتباط وجود دارند[۳۳ – ۳۱]. این افزایش سطح OPG با افزایش سن می‌تواند به عنوان یک سازوکار جبرانی برای مقابله با تخریب استخوانی تفسیر شود[۳۱]. البته به مطالعات بیشتری برای تعیین ارتباط قطعی OPG با سن نیاز است.

ما هیچ ارتباطی بین OPG و سطح خونی انواع لیپید پیدا نکردیم. با این وجود Oh و همکاران که زنان سالم کره‌ای را مطالعه کرده بودند، گزارش کرده‌اند که OPG در زنانی با TC و LDL – C بالا در سطح بالاتری قرار دارد و TG و HDL – C چنین رابطه‌ای با OPG ندارند. همچنین آنها با آنالیز همبستگی دو متغیره[2]، وابستگی مثبت OPG با مقادیر TC و LDL – C را نشان دادند[۳۴].

مطالعه ما نشان داد که LDL رابطه معنادار و مستقل از سنی با RANKL دارد. در بررسی متون انجام شده، مطلبی درباره رابطه RANKL و سطح خونی انواع لیپید پیدا نکردیم. البته شواهدی حاکی از اثرات سوء هیپرلیپیدمی و LDL اکسیده شده[3] برمتابولیسم استخوان وجود دارد[۱۸ و ۳۵]. چون RANKL یک نشانگر استخوانی است که بیانگر تخریب می‌باشد، یافته ما می‌تواند تأییدی بر اثرات منفی LDL بر متابولیسم استخوان باشد.

محدودیت‌هایی نیز در مطالعه ما وجود داشت. به سبب طبیعت مقطعی[4] بودن مطالعه، ما قادر به نشان دادن ارتباط سطح خونی انواع لیپید با حداکثر توده استخوانی یا از دست دادن توده استخوانی با افزایش سن نیستیم. برای نیل به این هدف و درک اثرات دقیق لیپیدها بر متابولیسم استخوان به مطالعات هم‌گروهی[5] نیاز است. به‌علاوه چگونگی ارتباط سطح سرمی و بافتی نشانگرهای استخوانی، همچنان مبهم است. بنابراین برای اثبات یافته‌های ما لازم است مطالعات بیشتری برای بررسی رابطه دقیق بین نشانگرهای استخوانی در سرم و استخوان بر روی بافت‌های هدف انجام شود.

در کل براساس نتایج این مطالعه می‌توان گفت که احتمالاً LDL اثرات مضری بر روی متابولیسم استخوان دارد. با توجه به نقش بسیار مهم LDL – C در ایجاد آتروم در عروق، به نظر می رسد مسیرهای پاتوژنز مشترکی در ایجاد آترواسکلروز و استئوپروز ایفای نقش می‌کنند. مطالعه در جهت روشن ساختن این مسیرها می تواند راهگشای استفاده از اقدامات مشترک برای پیشگیری و درمان هر دو بیماری باشد .

سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. نویسندگان این مقاله کمال تشکر را از پرسنل محترم واحد سنجش تراکم استخوان مرکز تحقیقات غدد دارند.

1 - Tumor Necrosis Factor
2 - Bivariate correlation analysis
3 - Minimally oxidized LDL
4 - Cross – sectional
5 - Cohort

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 19:56 IRST on Saturday February 24th 2018

ماخذ

1- Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ and Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25-year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68:271–276.

2- Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1998–2003.

3- Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR. Nontrauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338:355–358.

4- Mussolino ME, Madans JH, Gillum RF. Bone mineral density and mortality in women and men: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2003; 13:692–697.

5- Trivedi DP, Khaw KT Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int* 2001; 12:259–265.

6- Farhat GN, Strotmeyer ES, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Bauer DC, Harris TB, et al. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging, and body composition study. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:102–111.

7- Tanko L, 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.

8- Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003; 73:15–20

9- Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:209– 213.

10- Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:549- 53.

11- Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142:5050 - 5.

12- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309-19.

13- McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine* 2004; 23: 1-10.

14- Mody N, Tintut Y, Radcliff K, Demer LL. Vascular calcification and its relation to bone calcification: possible underlying mechanisms. *J Nucl Cardiol* 2003; 10(2):177–183.

15- Baldini V, Mastropasqua M, Francucci CM, D'Erasmo E Cardiovascular disease and osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (Suppl 10):69–72.

16- Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL High density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002; 91(7):570–576.

17- Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(11):2346–48.

18- Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, Berliner JA, Demer LL. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(4):680–687.

19- Tintut Y, Morony S, Demer LL Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2): e6-10.

20- Diascro Jr DD, Vogel RL, Johnson TE, Witherup KM, Pitzenberger SM, Rutledge SJ, et al. High fatty acid content in rabbit serum is responsible for the differentiation of osteoblasts into adipocyte-like cells. *J Bone Miner Res* 1998; 13:96–106.

21- Cui LH, Shin MH, Chung EK, Lee YH, Kweon SS, Park KS, Choi JS. Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporosis Int* 2005; 16:1975–81.

22- Zabaglia SF, Pedro AO, Pinto Neto AM, Guarisi T, Paiva LH, Lane E An exploratory study of the association between lipid profile and bone mineral density in menopausal women in a Campinas reference hospital. *Cad Saude Pub* 1998; 14:779–786.

23- Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, Battaglia E. Relationship Between Lipids and Bone Mass in 2 Cohorts of Healthy Women and Men. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(2):136-42.

24- D'Amelio P, Pescarmona GP, Gariboldi A, Isaia GC. High density lipoproteins (HDL) in women with postmenopausal osteoporosis: a preliminary study. *Menopause* 2001; 8:429–32.

25- Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002; 49:211–17.

26- Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani PG. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 19:56 IRST on Saturday February 24th 2018

densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2003; 102:922–6.

27- Brownbill RA, Ilich JZ. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health* 2006; 15:261–70.

28- Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005; 118:1414.e1–1414.e5.

29- Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234:137-42.

30- Kwon BS, Wang S, Udagawa N, Haridas V, Lee ZH, Kim KK, et al. TR1, a new member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, induces fibroblast proliferation and inhibits osteoclastogenesis and bone resorption. *FASEB J* 1998; 12:845- 54.

31- Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A, et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14:518- 527.

32- Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Dunstan C, et al. Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporos Int* 2002; 13:394-9.

33- Szulc P, Hofbauer LC, Heufelder AE, Roth S, Delmas PD. Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3162-5.

34- Oh ES, Rhee EJ, Oh KW, Lee WY, Baek KH, Yoon KH, Kang MI, Yun EJ, Park CY, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. Circulating osteoprotegerin levels are associated with age, waist-to-hip ratio, serum total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy Korean women. *Metabolism* 2005; 54(1):49-54.

35- Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, Le V, Balucan JP, Territo M, Demer LL Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 1999; 14:2067–78.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 19:56 IRST on Saturday February 24th 2018