

## ارتباط شدت آترواسکلروز شریان کرونری با میزان واگردش استخوان

حوریه ثقفی<sup>۱\*</sup>، محمد جعفر محمودی<sup>۲</sup>، خدیجه میرزایی<sup>۱</sup>، فرزانه کریمی<sup>۱</sup>، باقر لاریجانی<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** این مطالعه به منظور ارزیابی واگردش استخوان با استفاده از شاخص های بیوشیمیایی متابولیسم استخوان در افراد مبتلا به بیماری شریان کرونری انجام شد.

**روش ها:** دانشجویان استخوان و استئوکلسین و کراس لپس سرم در ۴۴ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونری و ۳۰ فرد واجد آنژیوگرافی طبیعی اندازه گیری شد.

**یافته ها:** تراکم معدنی فمور افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود ( $P=0/04$ ). شیوع استئوپروز استخوان فمور در مبتلایان به بیماری عروق کرونری ۴۳/۲٪ برآورد شد در حالی که این میزان در افراد سالم ۱۴/۸٪ بود (۷۷ و ۱۴-۱/۲۹ و ۹۵٪ CI؛  $OR = 4/37$ ،  $P = 0/01$ ). سطح سرمی استئوکلسین و کراس لپس با افزایش شدت بیماری عروق کرونری، افزایش داشت. بین شدت بیماری عروق کرونری و سطح سرمی استئوکلسین ارتباط مثبت و معنی دار یافت شد ( $P=0/008$ ،  $r=0/320$ ). کراس لپس نیز با تعداد عروق درگیر، ارتباط مشابهی نشان داد ( $r=0/268$  و  $P=0/02$ ). در آنالیز چند متغیره (پس از تطابق سن، جنس و نمایه توده بدنی)، شدت بیماری عروق کرونری به طور مستقل با سطح سرمی استئوکلسین در ارتباط بود ( $P=0/006$ ).

**نتیجه گیری:** بر اساس این یافته ها چنین به نظر می رسد که احتمالاً بیماری شریان کرونری و شدت آترواسکلروز به پیشگویی وضعیت متابولیسم استخوان کمک می کند. بنابراین ممکن است توصیه به ارزیابی دانسیته و واگردش استخوان در تشخیص زودهنگام و پیشگیری از استئوپروز و شکستگی در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری ارزشمند باشد.

**واژگان کلیدی:** واگردش استخوان، بیماری عروق کرونری، کراس لپس، استئوکلسین، استئوپروز

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

۲- دیارتمان قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، مرکز تحقیقات غدد، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

## مقدمه

استئوپروز و آترواسکلروز، از جمله بیماری‌های مزمن فراگیر بوده و از عوامل مهم تهدید کننده سلامت عمومی محسوب می‌شوند [۱ و ۲]. با رشد فزاینده جمعیت سالمند در جوامع در دهه‌های بعدی، بار بیماری حاصل از این دو رخداد به شدت افزایش خواهد یافت .

در گذشته هر دو بیماری استئوپروز و آترواسکلروز به فرایند دژنراتیو سالمندی نسبت داده می‌شدند در حالی که شواهد اخیر در زمینه ارتباطات بیولوژیکی مشترک این دو بیماری، ارتباطی مستقل از سن را نشان می‌دهند [۳].

براساس نتایج اغلب مطالعات اخیر [۱، ۴، ۵]، و نه همه آنها [۶-۸]، کلسیفیکاسیون آئورت که یک عامل خطر شناخته شده آترواسکلروز عروق کرونری است، پس از مطابقت سن با توده استخوانی پایین ارتباط دارد.

زنان یائسه مبتلا به استئوپروز مستقل از سن و الگوی عوامل خطر قلبی-عروقی، در معرض خطر بالاتری برای سکتة های قلبی-عروقی می‌باشند و این افزایش خطر با شدت استئوپروز در زمان تشخیص متناسب است [۹]. در زنان شرکت کننده در مطالعه فرامینگهام نیز ارتباط مثبت بین توده استخوانی پایین و بروز بیماری عروق کرونری مشاهده شده است [۱۰]. به علاوه زنان یائسه مبتلا به استئوپروز در مقایسه با گروه همسالان خود با آترواسکلروز شدیدتری در عروق کرونری و کاروتید خود دست به گریبانند [۱۱] و با خطر بالاتری برای بروز بیماری روبرو هستند [۱۲].

ارتباط استئوپروز و آترواسکلروز عمدتاً در زنان بررسی شده است در حالی که این ارتباط در مردان بحث برانگیزتر است. براساس یک مطالعه که به تازگی انجام گرفته، بین دانسیته استخوانی و بیماری عروق کرونری در مردان ارتباطی یافت نشده است. هرچند شیوع فزاینده دانسیته پایین استخوانی به طور مشخص وابسته به افزایش تعداد عروق کرونری درگیر آترواسکلروز، در همین گروه از مردان دیده شد [۱۳].

مطالعات اخیر نشان داده اند که بررسی شاخص های زیستی<sup>۱</sup> استخوان می توانند در ارزیابی استئوپروز و

همچنین واگردش استخوان مفید باشد. در این زمینه سودمندی بررسی شاخص های بیوشیمیایی در پیشگویی از دست رفتن استخوان در آینده و شناسایی افراد در معرض خطر ابتلا به استئوپروز مورد تاکید قرار گرفته است.

این مطالعه به منظور مقایسه واگردش استخوان با استفاده از شاخص های بیوشیمیایی تشکیل و باز جذب<sup>۲</sup> استخوان در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری و افراد سالم انجام گردید.

## روش ها

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۸۱ بیماری که از مهر تا دی ماه سال ۱۳۸۶ تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند، انجام شد. این افراد به مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم<sup>۳</sup> (EMRC) دعوت شدند. آنژیوگرافی و تعیین میزان گرفتگی عروق کرونر توسط متخصص قلب انجام شد. تنگی لومینال بیش از ۵۰٪ در حداقل یکی از عروق کرونری به عنوان بیماری عروق کرونری، تعداد عروق تنگ شده به عنوان معیاری برای تعیین شدت بیماری در نظر گرفته شد.

اطلاعات دموگرافیک، شیوه زندگی، سابقه بیماری و داروهای مصرفی در طی ۳ ماه گذشته توسط پرسشگر ثبت گردید. وزن بدن با ترازوی موزون و در حالتی که فرد لباس کم بر تن داشت و بدون کفش اندازه گیری شد. قد با استفاده از قد سنج ارزیابی شد. نمایه توده بدنی<sup>۴</sup> (BMI) با تقسیم وزن بر مربع قد برآورد و با واحد  $\text{kg/m}^2$  ثبت شد.

معیارهای خروج از مطالعه وجود هر نوع بیماری مزمن - به غیر از آترواسکلروز و استئوپروز- همچون نارسایی کلیوی یا کبدی و یا بیماری التهابی و نیز استفاده از داروهای موثر بر متابولیسم استخوان مانند کورتیکواستروئیدها بودند. در کل ۷ بیمار از مطالعه خارج

2 -Resorption

3 -Endocrinology and metabolism research center

4 -Body mass index

1 -Biomarkers

انجام شد. از آنالیز چند متغیره برای ارزیابی معنی دار بودن ارتباطات احتمالی شدت بیماری عروق کرونری و سطح سرمی استئوکلسین و کراس لپس استفاده شد. همه آزمون‌های آماری به صورت دو طرفه<sup>۴</sup> انجام و P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

افراد شرکت کننده در مطالعه شامل ۵۵ (۷۴/۳٪) مرد و ۱۹ (۲۵/۷٪) زن بودند. از این میان ۴۴ نفر (۵۹/۴٪) مبتلا به بیماری عروق کرونری بودند. شیوع استئوپنی و استئوپروز با سنجش تراکم استخوان به ترتیب ۳۵/۶٪ و ۲۰/۵٪ بود. مشخصات افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری و سالم در جدول ۱ نشان داده شده‌اند. در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری، سطوح سرمی استئوکلسین و کراس لپس بالاتر از افراد سالم بود. در مقایسه با افراد سالم، تراکم معدنی فمور در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری به طور آشکار پایین‌تر بود ( $P=0/04$ ).

ویژگی‌های بیماران در گروه‌های مختلف بر اساس تعداد عروق درگیر در جدول ۲ نشان داده شده‌اند. با افزایش شدت بیماری عروق کرونری، سطح سرمی استئوکلسین و کراس لپس به طور معنی داری افزایش نشان داد در حالی که تراکم استخوان فمور و ستون مهره‌ها کاهش یافت، گرچه این کاهش معنی دار نبود. در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری شیوع استئوپروز در فمور ۴۳/۲٪ برآورد شد حال آن که این میزان در افراد طبیعی ۱۴/۸٪ بود (۷۷ و ۱۴-۱/۲۹ و  $OR = 4/37$ ;  $95\%CI$  و  $P=0/01$ ).

بین شدت بیماری عروق کرونری و سطح سرمی استئوکلسین، ارتباط مثبتی یافت شد که از لحاظ آماری معنی دار بود ( $r=0/320$ ,  $P=0/008$ ). کراس لپس نیز به طور مشابه ارتباط مثبتی را با تعداد عروق تنگ شده نشان داد ( $r=0/268$  و  $P=0/02$ ). در شکل‌های ۱ و ۲، به ترتیب افزایش سطح استئوکلسین و کراس لپس مرتبط با تعداد عروق درگیر در آترواسکلروز نشان داده شده‌اند. در آنالیز

شدند. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق EMRC تایید شد. رضایت نامه آگاهانه کتبی از بیماران کسب شد.

### آزمون‌های آزمایشگاهی

نمونه‌گیری از خون وریدی به عمل آمد. استئوکلسین به عنوان شاخص تشکیل استخوان، با استفاده از کیت ایمونواسی Bioscience (Nortic Bioscience Diagnostic A/S, Denmark) انجام گردید. ضریب تغییرات<sup>۱</sup> (cv) ارزیابی درون گروهی<sup>۲</sup> و بین گروهی<sup>۳</sup> به ترتیب ۲/۶٪ و ۴/۷٪ بود. c-ترمینال تلویپتیدهای کلاژن نوع ۱ یا کراس لپس به عنوان شاخص مربوط به بازجذب استخوان با استفاده از کیت ایمونواسی Bioscience (Nortic Bioscience Diagnostic A/S, Denmark) و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی و بین گروهی ۵/۱٪ و ۶/۶٪ ارزیابی شد.

### تراکم معدنی استخوان

تراکم معدنی استخوان با روش DXA و با استفاده از دستگاه Lunar DPX-MD (شرکت Lunar، Wilconsin, Madison، USA، ۵۳۷۱۳) اندازه‌گیری شد. دستگاه DXA روزانه و هفتگی با استفاده از روش‌های Phantoms اختصاصی کالیبره شد. برای ارزیابی دانسیته استخوان، مهره دوم تا چهارم و استخوان فمور (گردن، تروکانتر و کل فمور) سنجش و تراکم استخوان بر اساس  $gr/cm^2$  محاسبه شد [۱۴].

کلیه بیماران تشخیص داده شده در طرح حاضر جهت پیگیری و درمان‌های لازم به درمانگاه استئوپروز معرفی شدند.

### آنالیز آماری

متغیرهای کمی بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شدند. مقایسه بین گروه‌های بیمار و کنترل با استفاده از آزمون Chi-Square

1- Coefficient of variation

2 -Inter-assay

3 -Intra-assay

چند متغیره پس از تطابق سن، جنس و نمایه توده بدنی، کراس لپس ( $P=0/003$ ) به طور مستقل ارتباط نشان داد. شدت بیماری عروق کرونری با استئوکلسین ( $P=0/006$ ) و

جدول ۱- ویژگی‌های بیماران مبتلا به بیماری قلبی-عروقی بر اساس میزان تنگی جدار عروق

تنگی لومینال بیش از ۵۰٪		متغیرها*
وجود ندارد (n=۴۴)	وجود دارد (n=۴۴)	
۵۷±۹	۵۲±۱۰	سن (سال) †
۲۹/۶±۳/۹	۲۶/۲±۴/۱	نمایه توده بدنی (kg/m <sup>2</sup> ) †
۰/۹±۰/۱	۱/۰±۰/۱	BMD استخوان فمور (g/cm <sup>2</sup> ) †
۱/۰±۰/۱	۱/۱±۰/۱	BMD استخوان ستون مهره (g/cm <sup>2</sup> ) \$
۱۱/۳±۵/۳	۷/۸±۵/۴	استئوکلسین (ng/ml) †
۰/۷±۰/۳	۰/۴±۰/۳	کراس لپس (ng/ml) †
۴۷/۲±۴۵/۷	۵۶/۹±۳۳/۸	کسر تخلیه (%) †

\*کلیه متغیرها به صورت انحراف معیار± میانگین نشان داده شده است .

\*\*کلیه میانگین ها با آزمون t student با هم مقایسه شدند.

† مقادیر P معنی دار بود ( $P \leq 0/05$ ).

\$ مقادیر P معنی دار نبود ( $P \geq 0/05$ ).

جدول ۲- سن، BMI و شاخص‌های استخوانی بر اساس درگیری عروق کرونری

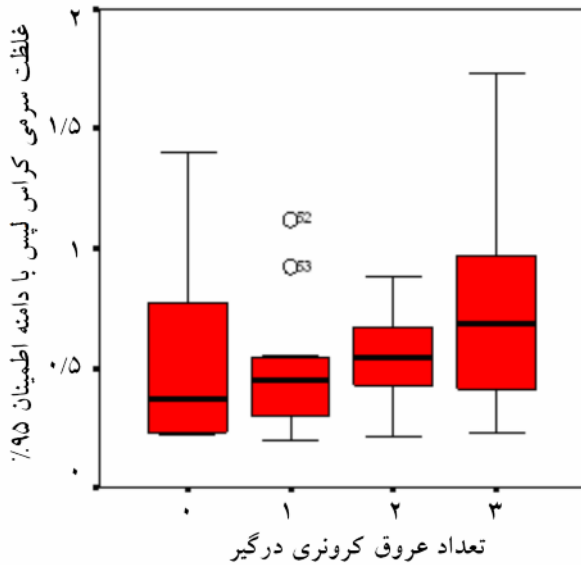
تعداد عروق درگیر				متغیرها*
سه	دو	یک	سالم	
۵۸±۹	۵۶±۸	۵۰±۹	۵۴±۱۱	سن (سال) \$
۲۶/۶±۴/۳	۲۵/۵±۳/۲	۲۹/۴±۴/۸	۲۹/۹±۳/۳	نمایه توده بدنی (kg/m <sup>2</sup> ) †
۰/۹±۰/۱	۰/۹±۰/۱	۱/۰±۰/۱	۱/۰±۰/۱	تراکم استخوان فمور (g/cm <sup>2</sup> ) \$
۱/۰±۰/۲	۱/۱±۰/۱	۱/۱±۰/۱	۱/۰±۰/۱	تراکم استخوان ستون مهره (g/cm <sup>2</sup> ) \$
۱۲/۳±۵/۲	۹/۷±۴/۱	۸/۴±۵/۱	۶/۹±۶/۲	استئوکلسین (ng/ml) †
۰/۷±۰/۴	۰/۵±۰/۱	۰/۴±۰/۲	۰/۵±۰/۵	کراس لپس (ng/ml) \$

\*کلیه متغیرها به صورت انحراف معیار± میانگین نشان داده شده است .

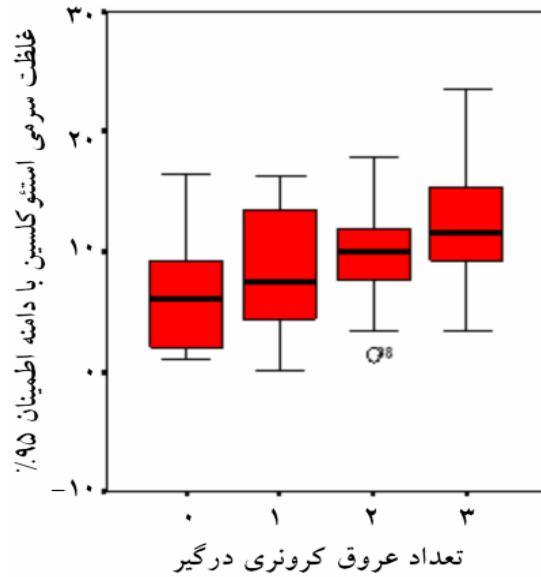
\*\*کلیه میانگین ها با آزمون t student با هم مقایسه شدند.

† مقادیر P معنی دار بود ( $P \leq 0/05$ ).

\$ مقادیر P معنی دار نبود ( $P \geq 0/05$ ).



شکل ۲- مقایسه غلظت سرمی کراس لپس بر اساس تعداد عروق درگیر



شکل ۱- مقایسه غلظت سرمی استئوکلسین بر اساس تعداد عروق درگیر

### بحث

نتایج این مطالعه ارتباط بین شدت بیماری عروق کرونری و شاخص های زیستی استخوان و BMD را در جمعیتی با اکثریت مردان نشان می دهند. مطالعات بسیاری ارتباط بین آترواسکلروز و کاهش تراکم استخوان را بررسی نموده اند. اغلب این مطالعات در زنان انجام شده اند. Von der Recke و همکارانش [۱۲] دریافتند که مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی-عروقی در زنان یائسه که در چارک<sup>۱</sup> پایین تراکم استخوان بودند، دو برابر سایرین است. اخیراً در مطالعه فرامینگهام، ارتباط بین تراکم استخوانی پایین و بروز بیماری عروق کرونری در زنان مشاهده شده است [۱۰]. Marcovitz و همکارانش [۱۵] نیز در مطالعه ای که اغلب افراد شرکت کنندگان آن زن بودند، نشان داد که بین کاهش تراکم استخوان و بیماری عروق کرونری تایید شده با آنژیوگرافی، ارتباط وجود دارد. در آنالیز چند متغیره، ارتباط قوی استئوپروز در پروکسیمال و دیستال فمور و اولترادیستال رادیوس با بیماری عروق کرونری و شدت تنگی عروق مشخص شده است.

در عین حال Tekin و همکارانش [۱۶] در مطالعه ای روی زنان یائسه، بین بیماری عروق کرونری و BMD پایین ارتباطی نیافته اند.

گرچه اغلب جمعیت مطالعه ما را مردان تشکیل می دادند، اما نتایج مشابه بررسی Marcovitz می باشد. این مطالعه نشان می دهد که در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری، تراکم استخوان فمور به طور معنی داری پایین است. همچنین شیوع استئوپروز فمور در این افراد نسبت به افراد سالم به طور معنی داری بالاتر است. شواهد کمی در مورد ارتباط بین املاح استخوانی و آترواسکلروز کرونر در مردان وجود دارد. Dunajska و همکارانش [۱۳] دریافتند که در مردان مبتلا به بیماری عروق کرونری و گروه شاهد سالم، شیوع استئوپنی / استئوپروز در ستون مهره ها و یا تراکم استخوان فمور، متفاوت نمی باشد. همچنین میانگین مقدار BMD در مناطق مختلف بدن، بین دو گروه اختلاف ندارد.

نتیجه این بررسی بین تراکم استخوان ستون مهره ها در افراد سالم و بیمار اختلافی نشان نداد. همچنین Marcovitz و همکارانش [۱۵] ارتباطی بین چگالی املاح استخوانی مهره های L2 تا L5 در افراد مبتلا به بیماری

گرچه Pougvarin و همکارانش [۲۳] در سطوح استئوکلسین و کراس لپس ۱۱۸ فرد مبتلا به بیماری عروق کرونری در مقابل گروه شاهد، اختلاف معنی داری نیافتند. در این مورد، شواهد گزارش شده‌ای در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی یافت نشد.

مطالعه ما محدودیت‌هایی نیز داشت. توزیع جنسی بین دو گروه افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری و افراد سالم یکنواخت نبود و به علت حجم کم، آنالیز آنها در گروه‌های مجزا امکان پذیر نبود. به علاوه طبیعت مقطعی مطالعه، به ما اجازه تحلیل روابط علیتی را نداد. برای آشکار شدن نوع ارتباط بین بیماری عروق کرونری و استئوپروز، باید مطالعات طولی آینده نگر انجام گیرد. بررسی سایر شاخص‌های مولکولی مانند استئوپروتگرن<sup>۱</sup> و RANKL، ممکن است در فهم مسیرهای مولکولی مشترک که در پاتوفیزیولوژی استئوپروز و آترواسکلروز دخیل هستند، مفید باشد.

در کل نتایج این مطالعه ارتباط بیماری کرونری و استئوپروز را نشان داد و همچنین کاهش تراکم استخوانی به طور متناسب با شدت آترواسکلروز ارتباط داشت. بنابراین به نظر می‌رسد احتمالاً بیماری عروق کرونری و شدت آترواسکلروز می‌تواند در پیشگویی وضعیت واگردش استخوان مفید باشند.

شیوع بیماری عروق کرونری در مردان بیش از زنان است. به طور معمول در مردان ظاهراً سالم، اندیکاسیونی برای سنجش تراکم استخوان وجود ندارد. بنابراین بروز وقایع کرونری احتمالاً می‌تواند زمان مناسبی برای ارزیابی وضعیت استخوان در مردان باشد. به ویژه با توجه به افزایش رو به رشد بروز بیماری زودرس عروق کرونری<sup>۲</sup> و همچنین کاهش سن بروز آن، بررسی وضعیت استخوان به سنین میانسالی و حتی سال‌های پایانی دوره جوانی سوق پیدا خواهد کرد. در این صورت شاید ارزیابی شاخص‌های زیستی استخوان نسبت به سنجش تراکم، ارزیابی بهتری از متابولیسم استخوان را ارائه دهد. در نهایت مطالعات آینده نگر در جهت ارزش‌گذاری بالینی بررسی

عروق کرونری نیافتند. این یافته‌ها ممکن است به این علت باشد که تعداد زیادی از افراد دچار استئوآرتروز ستون مهره‌ها بودند و نشان داده شده است که استئوآرتروز به شدت تراکم استخوان را افزایش می‌دهد [۱۷].

نتایج این مطالعه نشان داد که با افزایش شدت بیماری عروق کرونری، تراکم معدنی فمور و ستون مهره‌ها کاهش می‌یابد، هرچند این رابطه از لحاظ آماری معنی دار نمی‌باشد.

Dunajska و همکارانش [۱۳] دریافتند که پیشرفت آترواسکلروز کرونری با تراکم استخوان ارتباط معکوس دارد، اگرچه این ارتباط ضعیف است. آنها نشان دادند که مردان با تنگی عروق پیشرفته (بیماری هر ۳ رگ) نسبت به بیماران مرد با درگیری یک یا دو رگ و یا بدون تنگی قابل توجه، تراکم فمور کمتری دارند. همچنین Sioka و همکارانش [۱۸] شیوع افزایش یافته تراکم استخوان وابسته به تعداد عروق درگیر کرونری را نشان دادند. به ویژه افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری شدید (سه رگ تنگ شده)، چگالی املاح استخوانی پایین تری نسبت به افرادی داشتند که مبتلا به تنگی یک یا دو عروق بودند. Uyama و همکارانش [۱۹] با استفاده از روش اولتراسوند داپلکس نتایج مشابهی به دست آوردند و بین شدت تنگی کاروتید و BMD پروکسیمال فمور در زنان یائسه، ارتباط معنی داری گزارش نمودند.

چندین سازوکار، استئوپروز و آتروژنز را به هم مرتبط می‌کند. مطالعات اخیر بیش از گذشته کلسیفیکاسیون عروق را فرایندی فعال معرفی می‌کنند که مشابه پدیده ارگانیزه استخوان سازی (استئوژنز) است [۲۰]. عوامل مختلفی که در تنظیم متابولیسم استخوان نقش دارند (مانند پروتئین Gla در ماتریکس، استئوکلسین، استئوپونین و کلاژن نوع ۱)، در ضایعات آترواسکلروتیک کلسیفیه ظاهر می‌شوند [۲۰-۲۲]. در راستای روند مشترک بین استئوپروز و آتروژنز، ما در این مطالعه نشان دادیم که سطح سرمی استئوکلسین و کراس لپس در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری به طور معنی داری بالاتر است. به علاوه سطوح سرمی آنها با شدت بیماری عروق کرونری ارتباط مثبت دارند که مستقل از سن، جنس و نمایه توده بدنی می‌باشد.

1 -Osteoprotegrin  
2 -Premature CAD

### سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از زحمات بی دریغ پرسنل آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران خصوصا آقای رحمانی و سرکار خانم افسانه وثوق کمال قدردانی و تشکر را دارند. هزینه مالی این طرح، از محل اعتبارات مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران تامین شد.

های پیشنهادی، ضروری به نظر می رسند؛ به ویژه این که پیشگیری در این سنین، موثرتر از پیشگیری و یا درمان پوکی استخوان و شکستگی در سال‌های سالمندی خواهد بود.

### ماخذ

- 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: 271-276.
- 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.
- Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4246-53.
- 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; 20:1926-31.
- 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.
- Aoyagi K, Ross PD, Orloff J, Davis JW, Katagiri H, Wasnich RD. Low bone density is not associated with aortic calcification. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 20-24.
- Frye MA, Melton LJ 3rd, Bryant SC, Fitzpatrick LA, Wahner HW, Schwartz RS, Riggs BL. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992; 19:185-194.
- Vogt MT, San Valentin R, Forrest KY, Nevitt MC, Cauley JA. Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:140-145.
- Tanko 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(11):1912-20.
- Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, Zhang Y, Cupples LA, Hannan MT, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159:589-595.
- 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.
- Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999;106:273-278.
- Dunajska K, Milewicz A, Józków P, Jedrzejuk D, Kuliczowski W, Lwow F. Sex steroids concentrations in relation to bone mineral density in men with coronary atherosclerosis. *Maturitas* 2006; 55(2):142-9.
- Larijani B, Hossein-Nezhad A, Mojtahedi A, Pajouhi M, Bastanhagh MH, Soltani A, et al. Normative data of bone Mineral Density in healthy population of Tehran, Iran: a cross sectional study. *BMC musculoskelet Disord* 2005; 6:38.
- Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, O'Neill WW, Yerkey M, Boura J, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96(8):1059-63.
- Tekin GO, Kekilli E, Yagmur J, Uckan A, Yagmur C, Aksoy Y, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors and bone mineral density in post menopausal women undergoing coronary angiography. *Int J Cardiol* 2008; 26 [Epub ahead of print].
- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002; 288:1889-97.
- Sioka C, Goudevenos J, Pappas K, Bougias C, Papadopoulos A, Grammatikopoulos K, Fotopoulos A. Bone Mineral Density and Coronary Atherosclerosis. *Calcif Tissue Int* 2007; 81:333.

19. Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, Kawai A. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke* 1997; 28:1730–32.
20. Jorgensen L, Joakimsen O, Rosvold Berntsen GK, Heuch I, Jacobsen BK. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004; 160:549–556.
21. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2346–48.
22. Demer LL. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol* 2002; 31: pp. 737–741.
23. Pongvarin N, Leowattana W, Mahanonda N, Bhuripanyo K, Pokum S, Worawattananon P. Biochemical markers of bone turnover in angiographically-demonstrated coronary artery disease patients and health Thais. *J Med Assoc Tha* 2000; 83:S13–18.