

Odnos između mineralne gustoće kosti i lipidnog statusa te antropometrijskih parametara u pacijenata s dislipidemijom

The relationship between bone mineral density and lipid status and anthropometric parameters in patients with dyslipidaemia

Olga Cvijanović^{1*}, Željka Crnčević Orlić², Nenad Bičanić², Maja Ivaniš², Luka Đudarić¹, Ivana Dolušić, Sanja Zoričić Cvek¹, Dragica Bobinac¹

¹Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Odjel za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC Rijeka, Rijeka

Sažetak. Cilj: Statini značajno smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti, a s obzirom na mehanizam djelovanja sličan bisfosfonatima, mogu povoljno djelovati i na koštani metabolizam. Cilj je bio istražiti povezanost između mineralne gustoće kosti (BMD) slabinske kralježnice i lijevog kuka s lipidnim i antropometrijskim parametrima u pacijenata liječenih zbog dislipidemije. Osim toga, cilj je bio analizirati odnos između vremenskog perioda liječenja statinima i BMD-a. **Ispitanici i metode:** Ispitanici su većinom žene u postmenopauzi (N = 65), ali i muškarci (N = 15), koji se zbog dislipidemije liječe statinima. Iz ispitivane skupine isključeni su oni pacijenti koji se zbog osteoporoze liječe bisfosfonatima. U svih ispitanika su koštanom denzitometrijom izmjerene vrijednosti BMD-a slabinske kralježnice i lijevog kuka. **Rezultati:** BMD slabinske kralježnice pozitivno korelira s koncentracijom triglicerida u krvi ($r = 0,24, P = 0,046$), ali korelira negativno s ukupnim kolesterolom ($r = -0,31, P = 0,008$), HDL kolesterolom ($r = -0,28, P = 0,020$) i LDL kolesterolom ($r = -0,35, P = 0,004$). BMD lijevog kuka korelira pozitivno s trigliceridima ($r = 0,25, P = 0,031$), dok su negativne korelacije nađene s ukupnim kolesterolom ($r = -0,30, P = 0,011$), HDL kolesterolom ($r = -0,28, P = 0,015$) i LDL kolesterolom ($r = -0,30, P = 0,010$). Vremenski period liječenja statinima pozitivno korelira s BMD-om slabinske kralježnice ($r = 0,23, P = 0,048$). **Zaključak:** Razvidno je da postoji povezanost između koštanog metabolizma i lipidnog statusa, kao i između koštanog metabolizma i vremenskog perioda liječenja statinima. Ipak, potrebno je provesti nova randomizirana klinička istraživanja kako bi se taj odnos u potpunosti razjasnio.

Ključne riječi: dislipidemija; kolesterol; koštana pregradnja; statini

Abstract. Aim: Statins significantly reduce the risk of cardiovascular diseases, and with regard to the mechanism of action similar to bisphosphonates, may have a favorable effect on bone metabolism. The aim was to investigate the relationship between bone mineral densities (BMD) of the lumbar spine and left hip with anthropometric and lipid parameters in patients treated for dyslipidemia. In addition, the aim was to analyze the relationship between the period of treatment with statins and BMD. **Patients and methods:** Respondents were mostly postmenopausal women (N = 65), and men (N = 15) who are treated with statins for dyslipidemia. Patients who are treated for osteoporosis with bisphosphonates were excluded from the study group. Bone densitometry was used to measure values of BMD of the lumbar spine and left hip in all patients. **Results:** BMD of the lumbar spine is correlated positively with concentration of triglycerides in the blood ($r = 0.24, P = 0.046$), but negatively correlated with total cholesterol ($r = -0.31, P = 0.008$), HDL cholesterol ($r = -0.28, P = 0.020$) and LDL cholesterol ($r = -0.35, P = 0.004$). Left hip BMD correlated positively with triglycerides ($r = 0.25, P = 0.031$), whereas a negative correlation was found with total cholesterol ($r = -0.30, P = 0.011$), HDL cholesterol ($r = -0.28, P = 0.015$) and LDL cholesterol ($r = -0.30, P = 0.010$). Period of treatment with statins is positively correlated with BMD in the lumbar spine ($r = 0.23, P = 0.048$). **Conclusion:** It is obvious that there is a relationship between bone metabolism and lipid profile, as well as between bone metabolism and the period of treatment with statins. However, it is necessary to carry out new randomized clinical researches to fully clarify these relationships.

Key words: bone remodeling; cholesterol; dyslipidemia; statins

*Dopisni autor:

Doc. dr. sc. Olga Cvijanović, dr. med.
Zavod za anatomiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: olga.cvijanovic@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

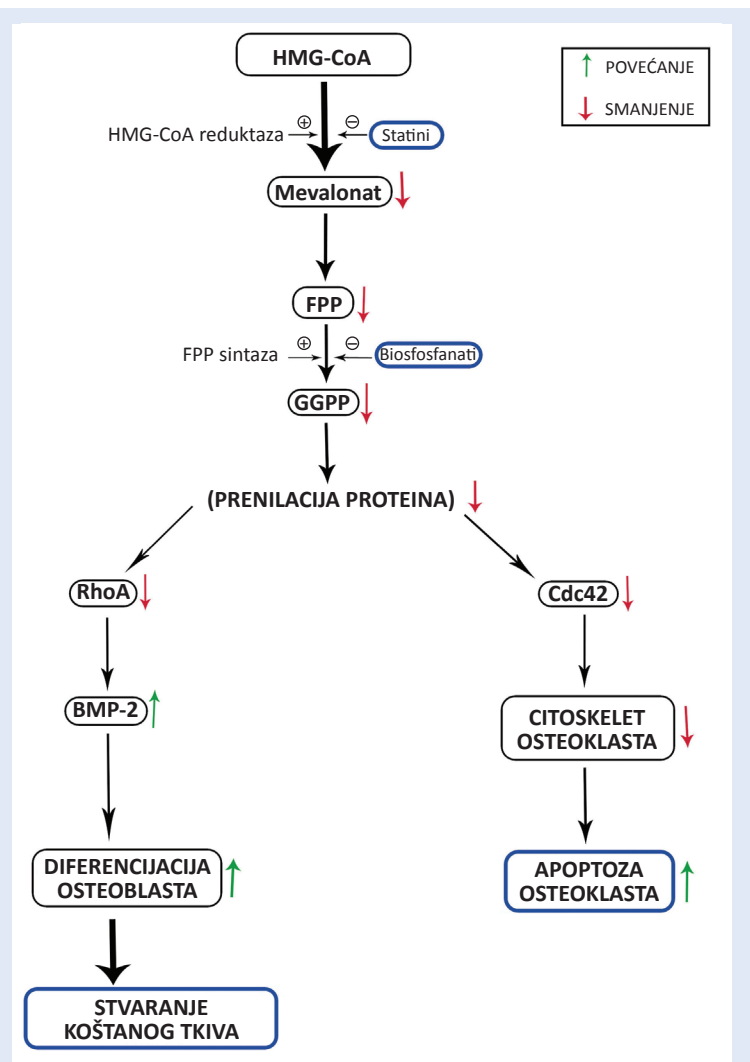
UVOD

Dislipidemija i osteoporoza dva su klinički važna medicinska problema s visokom prevalencijom u modernom društvu. Kolesterol se danas povezuje s aterosklerozom i svim njezinim posljedicama, koje odnose svake godine velik broj žrtava diljem svijeta. Osteoporoza je također vrlo česta bolest modernog doba čija prevalencija raste zbog načina života i starenja naše populacije. Neki lijekovi kao što su statini, hormonska nadomjesna terapija i bisfosfonati dokazano utječu, kako na koštani tako i na lipidni status u žena u postmenopauzi¹⁻⁵.

Statini se primjenjuju u primarnoj prevenciji u pacijenata s hiperkolesterolemijom, koja perzistira unatoč adekvatno provedenom dijetnom režimu te u sekundarnoj prevenciji u pacijenata s preboljenim infarktom miokarda i ishemijskim moždanim udarom. Primjena statina preporučuje se i kod dijabetičara s ukupnim kolesterolom iznad 5 mmol/l. Statini snižavaju razinu LDL kolesterola za 30 do 50 %, a time neizravno uzrokuju povećanje broja LDL receptora na stanicama jetre, što dovodi do povećanog uklanjanja LDL čestica iz krvi^{6,7}. Osim antiaterosklerotskog učinka, statini povoljno djeluju i na druge organske sustave, a precizne mehanizme kojima statini djeluju na koštani metabolizam rastumačili su znanstvenici koji su proučavali mehanizam djelovanja bisfosfonata. U sredini događanja ovog mehanizma je sinteza kolesterola. U prvom koraku sinteze kolesterola, statini inhibiraju enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktazu u jetri, koja pretvara HMG-CoA u mevalonat. Zato je onemogućena sinteza geranil-geranil pirofosfata (GGPP) iz mevalonata. Jednak učinak imaju i bisfosfonati, s razlikom da inhibiraju drugi enzim mevalonskog puta, farenzil-pirofosfat (FPP) sintazu (slika 1)^{1,8-10}. S obzirom na to da su osteoklastima potrebni lipidni produkti koji nastaju u putu sinteze kolesterola, primarno za izgradnju citoskeleta, statini i bisfosfonati induciraju apoptozu osteoklasta, čime se smanjuje njihov broj, što utječe na metabolizam kosti u smislu smanjene koštane razgradnje. Brojnim *in vitro* studijama utvrđeno je da statini stimuliraju produkciju koštanog morfogenetskog proteina-2 (engl. *bone morphogenetic protein-2*; BMP-2) i drugih anaboličkih faktora, kao što je vaskularni

endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*; VEGF) u humanim i mišjim osteoblastima, čime je potaknuto stvaranje novog koštanog tkiva^{11,12}. Rezultati eksperimentalnih studija na životinjama proturječni su. Dok su Mundy i sur. utvrdili da oralna primjena statina povećava trabekularni volumen kosti kod overiektomiziranih štakorica, drugi istraživači smatraju da statini ne pokazuju anabolički učinak na kost glodavca^{13,14}. Kliničkim istraživanjima je u pacijenata koji uzimaju antilipemičnu i antiresorpcijsku terapiju utvrđeno

Razvidno je da postoji povezanost između koštanog metabolizma i lipidnog statusa, a da bi se taj odnos do kraja razjasnio, potrebno je provesti nova randomizirana klinička istraživanja.



Slika 1. Biološki učinci statina i bisfosfonata tijekom sinteze kolesterola

na pozitivna bilanca između izgradnje i razgradnje koštanog tkiva, te je smanjena incidencija osteoporotskih prijeloma^{9,10,15}. Najjači učinak u inhibiciji enzima kolesterolskog puta imaju alendronat i risendronat te lipofilni statini kao što su simvastatin i lovastatin^{10,16}.

Nadalje, u kliničkom istraživanju koje su proveli Montagnani i sur. utvrđen je pozitivan utjecaj statina na gustoću koštane mase i koštanu pregradnju. Zabilježeno je najbolje djelovanje statina na pregradnju kosti nakon 4 do 12 tjedana terapije,

U naših ispitanika koji su zbog dislipidemije liječeni statinima između 1 i 23 godine utvrđena je pozitivna korelacija između vremenskog perioda liječenja statinima i mineralne gustoće kosti slabinske kralježnice.

kada je opisano smanjenje koncentracije biljega koštane razgradnje¹⁶. Neke druge studije kao što su LIPID (engl. *LongTerm Intervention in Ischemic Disease*; LIPID) i Simvastatin Survival Study nisu to pokazale, no možda stoga što su to bile opservacijske analize¹⁵. Da postoji veza između ateroskleroze i osteoporoze govori činjenica da je niska mineralna gustoća kosti povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih smrtnosti kod žena u postmenopauzi¹⁷. U podacima koji obuhvaćaju rezultate više američkih studija analiziran je odnos između BMD-a i ukupnog kolesterola te LDL kolesterola i HDL kolesterola. Utvrđeno je da se rezultati američkih studija međusobno ne podudaraju, a razlog se nalazi u genetskim i rasnim različitostima, koje vjerojatno modificiraju odnos BMD-a i lipida⁴.

Ova zapažanja i spoznaja da osteoblasti i adipociti dijele zajedničku progenitornu stanicu u koštanoj srži potaknula je istraživače da analiziraju odnos između koncentracije kolesterola i koštane mase s pretpostavkom da je odnos između hiperlipidemije i BMD-a karika koja nedostaje u razumijevanju odnosa između ateroskleroze i osteoporoze⁸. S obzirom na gore iznesene činjenice, vjerujemo kako ćemo ovim istraživanjem pridonijeti boljem razumijevanju složenog odnosa između lipidnog statusa i mineralne gustoće kosti te pokušati odgovoriti na pitanje može li dugotrajna terapija statinima povoljno djelovati na kost?

ISPITANICI I METODE

Ovim istraživanjem obuhvaćeni su ispitanici obaju spolova koji su zbog dislipidemije liječeni statinima između 1 i 23 godine (N = 80). Većinu ispitanika čine žene u postmenopauzi (N = 65), a manji broj su muškarci (N = 15). Iz istraživanja su isključeni ispitanici koji zbog osteoporoze uzimaju anti-resorpcijske lijekove, tj. bisfosfonate. Prilikom kontrolnog pregleda iz krvi pacijenata određene su koncentracije triglicerida, ukupnog kolesterola, HDL kolesterola i LDL kolesterola.

Koštana denzitometrija

Ovom analizom je pomoću uređaja za denzitometriju kosti (Hologic, Bedford, MA, USA) mjerena mineralna gustoća kosti na zadanim mjestima u skeletu: BMD_{LJEVERI KUK} (g/cm²) i BMD_{L1-L4} (g/cm²).

Antropometrijski parametri

Tjelesna težina ispitanika određivana je pomoću prenosive elektroničke vage (SECA, Hamburg, Germany) s točnošću ± 0,1 kg. Tjelesna visina izmjerena je pomoću pomičnog stadiometra koji je dio navedene vage (SECA, Hamburg, Germany) s točnošću ± 0,5 cm. Iz izmjerene tjelesne visine i tjelesne mase izračunat je indeks tjelesne mase, ITM (kg/m²). Standardnim mjernim jedinicama (metar) izmjerene su vrijednosti opsega struka i bokova te je iz tih vrijednosti izračunat omjer struka i bokova (engl. *Waist to Hip Ratio*; WHR).

Statistička obrada podataka

Statistička analiza provedena je uz pomoć računalnog programa Statistica 8.1 (StatSoft). Deskriptivna statistika korištena je za prikaz svih ispitivanih varijabli. Prvotno je izmjerenim vrijednostima za sve ispitane varijable određena normalnost raspodjele pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa. Utvrđena je normalna distribucija rezultata. Korišten je Pearsonov koeficijent korelacije, a rezultati su smatrani statistički značajnima na razini $P < 0,050$.

Etički aspekti istraživanja

Ovim je istraživanjem osigurano poštovanje etičkih i bioetičkih principa – osobni integritet (autonomnost), pravednost, dobročinstvo i neškodljivost – u skladu s Nürnberškim kodeksom i

najnovijom revizijom Helsinške deklaracije. Medicinski podatci prikupljeni su u skladu s etičkim i bioetičkim principima te osiguravaju privatnost (medicinska tajna) ispitanika uključenih u istraživanje i zaštitu tajnosti podataka. Istraživanju je prethodio informativni sastanak ispitanika s glavnim istraživačem i drugim suradnicima koji su sudjelovali u istraživanju. Ispitanici su osobno upoznati s važnošću, ciljevima i planom istraživanja te su dragovoljno potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

REZULTATI

Starosna dob ispitanika kretala se u rasponu od 50 do 81 godinu. Prosječna dob ispitanika bila je 67 godina. Najveći broj ispitanika bio je u rasponu između 60 i 70 godina ($N = 43$), tj. 31 % (tablica 1). Utvrđene su pozitivne i statistički značajne korelacije između $BMD_{LJJEVI\ KUK}$ i ITM-a te tjelesne visine i tjelesne težine (tablica 2)¹⁸. Također su utvrđene statistički značajne i pozitivne korelacije između BMD_{L1-L4} i WHR-a, tjelesne visine, tjelesne težine te vremenskog perioda liječenja statinima (tablica 2)¹⁸.

BMD slabinske kralježnice korelira statistički značajno i pozitivno s trigliceridima u krvi ($r = 0,24$, $P < 0,050$) (slika 2A), ali korelira negativno i statistički značajno s ukupnim kolesterolom ($r = -0,31$, $P < 0,050$) (slika 2B), HDL kolesterolom ($r = -0,27$, $P < 0,050$) (slika 2C) i LDL kolesterolom ($r = -0,34$, $P < 0,050$) (slika 2D)¹⁸. BMD lijevog kuka korelira

statistički značajno i pozitivno s trigliceridima u krvi ($r = 0,25$, $P < 0,050$) (slika 3A), dok su statistički značajne i negativne korelacije nađene s ukupnim kolesterolom ($r = -0,30$, $P < 0,050$) (slika 3B), HDL kolesterolom ($r = -0,28$, $P < 0,050$) (slika 3C) i LDL kolesterolom¹⁸ ($r = -0,3$, $P < 0,050$) (slika 3D)¹⁸.

RASPRAVA

Ovim istraživanjem utvrdili smo kako je prosječna vrijednost opsega struka u ispitanika približno 99 cm, a prosječna vrijednost omjera struka i bokova 0,92, što naše ispitanike uvrštava u rizičnu skupinu za razvoj inzulinske rezistencije i moguće je oštećenje važnih organa koji su višestruko uključeni u regulaciju metabolizma – jetre i gušterače. Zabrinjava i to što izmjeren prosječni ITM u ispitanica iznosi približno 28,38 kg/m², što je na granici prema teškoj pretilosti (ITM > 30 kg/m²) (tablica 1).

Debljina je suvišak masnog tkiva, a nastaje kada unos energije nadmaši energetske potrebe organizma. Najpoznatiji pokazatelj procjene debljine je indeks tjelesne mase (ITM). O debljini govori se kada je ITM > 30. Nažalost, sve je više pacijenata s ITM-om iznad 35 pa i 40¹⁹. Istraživanja upućuju da nakupljanje masnog tkiva u gornjem dijelu tijela predstavlja veći rizik za pojavu bolesti i smrti povezanih s debljinom nego nakupljanje masnog tkiva u donjem dijelu tijela. Zato vrijednosti WHR-a više od 0,8 za žene, odnosno 1,0 za muškarce povećavaju rizik za nastanak bolesti¹⁹.

Tablica 1. Srednja vrijednost za starosnu dob prikazana je medijanom, a aritmetička sredina prikazuje srednje vrijednosti antropometrijskih karakteristika, mineralne gustoće kosti i vremenskog perioda liječenja statinima

Parametri	Srednja vrijednost ± SD	Minimum	Maksimum
Starosna dob (godina)	67 ± 6	50	81
Tjelesna težina (kg)	79 ± 14	55	118
Tjelesna visina (cm)	164 ± 6	147	186
ITM (kg/m ²)	28 ± 4	22	39,5
Opseg struka (cm)	99 ± 10	72	118
Opseg bokova (cm)	105 ± 9	89	130
WHR	0,92 ± 0,08	0,7	1,1
BMD_{L1-L4} (g/cm ²)	0,92 ± 0,20	0,68	1,66
$BMD_{LJJEVI\ KUK}$ (g/cm ²)	0,87 ± 0,19	0,45	1,30
Statini (godina)	6 ± 5	1	23

ITM – indeks tjelesne mase, WHR – opseg struka i bokova, BMD – mineralna gustoća kosti, SD – standardna devijacija

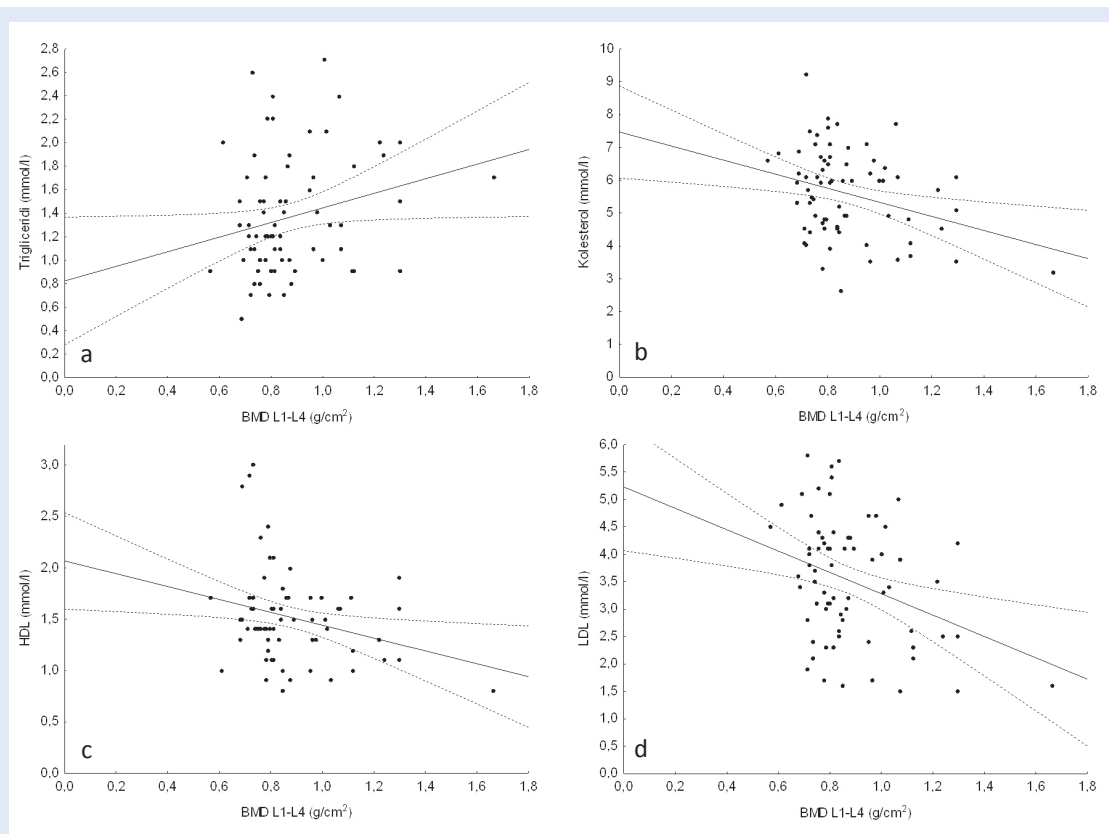
Osim u masnom tkivu, kamo i spadaju, trigliceridi se ektopično talože u svim tkivima, a posebno u jetri, mišićima i β -stanicama otočića gušterače, gdje iskazuju svoju lipotoksičnost. U jetri nastaje steatoza i druge bolesti koje dovode do disfunkcije hepatocita. Masna infiltracija dovodi do disfunkcije i konačno apoptoze β -stanica. Osim lipotoksičnosti, odlaganje triglicerida u mišićnim i jetrenim stanicama izaziva u njima i inzulinsku rezistenciju²⁰.

Povezanost tjelesne težine, odnosno ITM-a i mineralne gustoće kosti na kralježnici i kuku u žena i muškaraca odavno je utvrđena²⁰. Kada nije moguće napraviti koštanu densitometriju, ITM je važan dijagnostički kriterij u postavljanju dijagnoze osteoporoze. Protektivni učinak debljine na razvoj osteoporoze objašnjava se ne samo mehaničkim opterećenjem na kost, već i specifičnom ulogom masnog tkiva kao izvora estrogena. Rezultati dosadašnjih istraživanja upućuju na bolju

Tablica 2. Korelacije između mineralne gustoće kosti i antropometrijskih parametara te vremenskog perioda liječenja statinima

Parametri		BMD _{LJEVI KUK}	P	BMD _{L1-L4}	P
1.	ITM (kg/m ²)	0,31	0,008	0,14	0,230
2.	WHR	0,19	0,090	0,24	0,048
3.	Tjelesna visina (cm)	0,44	0,000	0,50	0,000
4.	Tjelesna težina (kg)	0,49	0,000	0,40	0,000
5.	Statini (godina)	0,18	0,130	0,23	0,048

BMD_{LJEVI KUK} – mineralna gustoća kosti lijevog kuka, BMD_{L1-L4} – mineralna gustoća kosti od prvog do četvrtog slabinskog kralješka, P – statistička značajnost, ITM – indeks tjelesne mase, WHR – omjer struka i bokova



Slika 2. Korelacija između lipidnih parametara i mineralne gustoće kosti slabinske kralježnice. a) ($r = 0,24$, $P = 0,046$); b) ($r = -0,31$, $P = 0,008$); c) ($r = -0,28$, $P = 0,020$); d) ($r = -0,35$, $P = 0,004$)

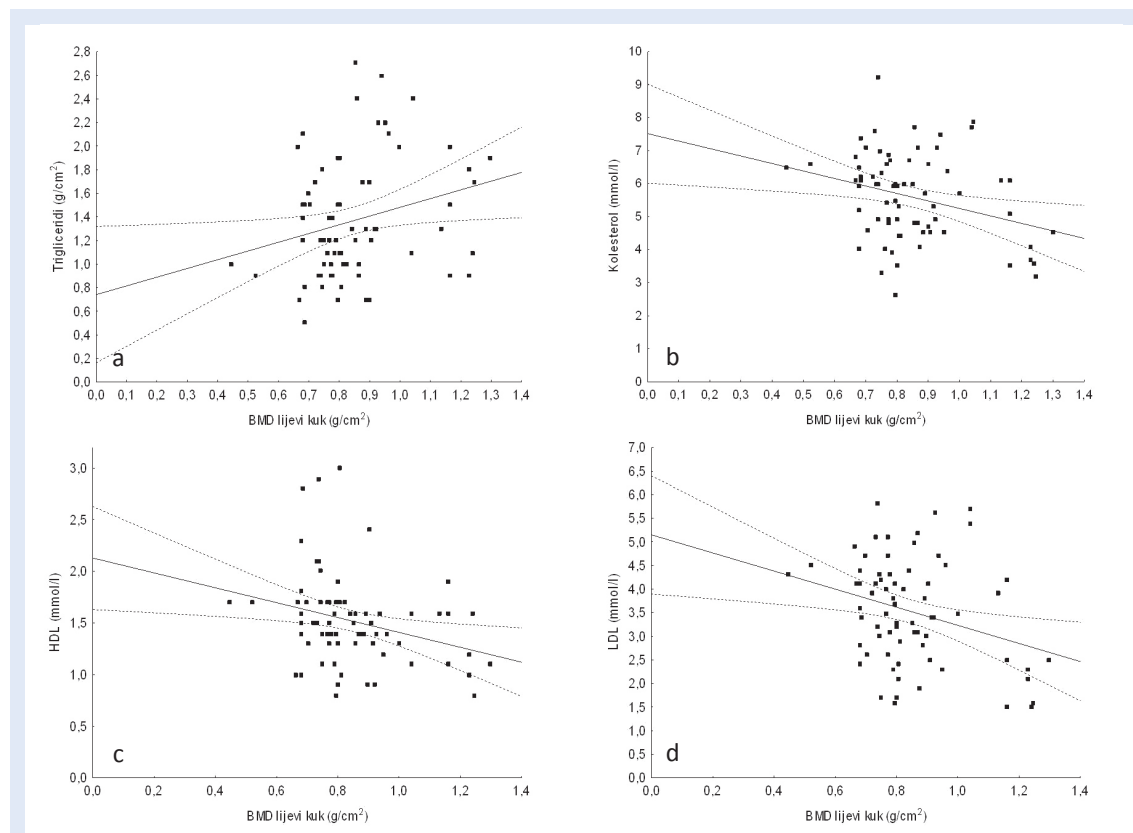
povezanost između ITM-a i mineralne gustoće kosti u žena, nego u muškaraca te izraženiju povezanost na kuku nego na slabinskoj kralježnici. U žena se veće vrijednosti ITM-a povezuju s boljim nalazom mineralne gustoće kosti podlaktice, koja nije nosiva kost, čime se direktno upućuje na protektivnu ulogu masnog tkiva u žena²¹.

Našim rezultatom statistički značajne i pozitivne korelacije ITM-a s mineralnom gustoćom kosti lijevog kuka ($r = 0,31$, $P = 0,008$) potvrđena je činjenica da su veće vrijednosti ITM-a povezane s boljim nalazom BMD-a na kuku. Tjelesna visina i tjelesna težina pokazuju slabu, ali statistički značajnu korelaciju ne samo s mineralnom gustoćom kosti lijevog kuka, već i s mineralnom gustoćom kosti slabinske kralježnice (tablica 2)¹⁸.

Hiperlipidemije predstavljaju porast vrijednosti kolesterola i/ili triglicerida u krvi, uz niske vrijednosti HDL kolesterola. Padom koncentracije HDL kolesterola javljaju se male guste čestice koje zovemo LDL kolesterol. LDL čestice su aterogene i smatraju se glavnim rizičnim čimbenikom za kar-

diovaskularne bolesti te vodećim uzrokom smrtnosti u pacijenata s dijabetesom¹⁷. Srednje vrijednosti LDL kolesterola u naših ispitanica su veće od 3,4 mmol/l i takvima se smatraju graničnim vrijednostima, za koje postoji rizik prelaska u povećane vrijednosti ($> 4,1$ mmol/l).

Kada se u znanstvenoj literaturi govori o dislipidemiji i metabolizmu koštanog tkiva, važno je istaknuti dvije poveznice: 1) dislipidemija čini osnovu vaskularnih kalcifikacija, kao posljedicu uznapredovale ateroskleroze krvnih žila; 2) oksidirani lipoproteini male gustoće (LDL) inhibiraju diferencijaciju preosteoblasta u osteoblaste^{5,6,8}. Velikim kliničkim studijama utvrđeno je da već nakon godinu dana primjene statina dolazi do pada vrijednosti ukupnog kolesterola između 15 – 40 %, LDL kolesterola između 20 – 60 %, triglicerida između 10 – 30 %, dok vrijednosti HDL kolesterola rastu u rasponu od 5 – 15 %¹. Većina podataka iz literature govori da se niske vrijednosti BMD-a, a tako i osteopenija, najčešće povezuju s povećanom koncentracijom LDL kolesterola,



Slika 3. Korelacija između lipidnih parametara i mineralne gustoće kosti lijevog kuka.

a) ($r = 0,25$, $P = 0,031$); b) ($r = -0,30$, $P = 0,011$); c) ($r = -0,28$, $P = 0,015$); d) ($r = -0,30$, $P = 0,010$)

ali koji puta i s povećanom koncentracijom HDL kolesterola¹⁻⁵. Našim rezultatima utvrđeno je da se korelacije između mineralne gustoće kosti i lipidnog statusa podudaraju na slabinskoj kralježnici i lijevom kuku, što je i očekivano, s obzirom na sličnu nosivu ulogu obaju skeletnih organa, u čemu važnu ulogu ima velik postotak trabekularne koštane tvari koja ih izgrađuje. Iako je ovo istraživanje provedeno na manjem broju ispitanika, naš nalaz pozitivne korelacije BMD-a i triglicerida te negativne korelacije BMD-a i ukupnog kolesterola te HDL kolesterola i LDL kolesterola u skladu je s rezultatima gore navedenih studija (slika 2 i 3)¹⁸. Razvidno je da postoji povezanost između koštanog metabolizma i lipidnog statusa, a da bi se taj odnos do kraja razjasnio potrebno je provesti nova randomizirana klinička istraživanja. U naših ispitanika koji su zbog dislipidemije liječeni statinima između 1 i 23 godine utvrđena je pozitivna korelacija između vremenskog perioda liječenja statinima i mineralne gustoće kosti slabinske kralježnice ($r = 0,23$, $P = 0,048$)¹⁸. Kako je rečeno u uvodnom dijelu, statini potiču stvaranje koštanog tkiva *in vitro*, a taj učinak posredovan je inhibicijom enzima u putu sinteze kolesterola (slika 1). Iako velikim kliničkim studijama nije utvrđen značajan terapijski učinak statina u liječenju osteoporoze^{9,10}, naš rezultat pozitivnog utjecaja statina na koštano tkivo slabinske kralježnice doprinos je budućim kliničkim istraživanjima s ciljem pronalaska novih generacija statina sa specifičnijom ulogom u metabolizmu koštanog tkiva.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Diseases* 2006;12:85-101.
- 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, Suigimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Journal* 2002;49:211-7.
- Dennison EM, Syddall HE, Sayer AA, Martin HJ, Cooper C and the Hertfordshire Cohort Study Group. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. *QJM* 2007;100:297-303.
- Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani PG. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2003;102:933-6.
- Mancia G, Parati G, Revera M, Bilo G, Giuliano A, Veglia F et al. Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ* 2010;340:c1197.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- Yezerka I, HernandezHernandez JL, OlmosMartinez JM, GonzalesMacias J. Dyslipidemia and bone metabolism. A common bond of the osteoporosis and the atherosclerosis? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:41-50.
- Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreassen F, Larsen ML et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res* 2004;19:737-44.
- Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:2218-9.
- Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* 2003;144:681-92.
- Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
- Maritz FJ, Conradi MM, Hulley PA, Gopal R, Hough S. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1636-41.
- Pedersen TR, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture. *JAMA* 2000;284:1921-2.
- Montagnani A, Gonnelli S, Cepollari C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone* 2003;32:427-33.
- Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:295-304.
- Havel PJ. Update on adipocyte hormones-regulation of energy balance and arbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004;53:S143-51.
- Colton T. *Statistics in Medicine*. 1st Edition. New York: Little, Brown and Company, 1974.
- Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Non alcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleveland Clin J Med* 2004;71:657-64.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993;8:567-73.
- Dogan A, Nakipoglu-Yüzer GF, Yildizgören MT, Ozgirgin N. Is age or the body mass index (BMI) more determinant of the bone mineral density (BMD) in geriatric women and men? *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51:338-41.