

Artikel asli

**INTERLEUKIN-6 YANG TINGGI
SEBAGAI FAKTOR RISIKO TERHADAP KEJADIAN OSTEOPOROSIS
PADA WANITA PASCAMENOPAUSE DEFISIENSI ESTROGEN**

Siki Kawiya

Sub Bagian / SMF Orthopaedi dan Traumatologi
Bagian Bedah FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar
e-mail: siki_kawiyana@hotmail.com

ABSTRACT

HIGH INTERLEUKINE-6 AS RISK FACTOR FOR OSTEOPOROSIS
IN ESTROGEN DEFICIENT POST-MENOPAUSAL WOMEN

In estrogen deficient post-menopausal women, the decrease of estrogen level in blood is not the sole cause for osteoporosis. Osteoporosis occurs due to the increase of osteoclastic bone resorption activity. Osteoclast's number and activity depend on its activating factors such as interleukine-6 (IL-6). The aim of the study was to prove that high IL-6 serum concentration is a risk factor for osteoporosis. The study was an analytic-observational study in case-control design, which was done at Sanglah General Hospital, Denpasar. The sample size was 41 case subjects (osteoporosis) and 41 control subjects (non-osteoporosis) using paired case-control sample size formula. The t-paired and McNemar tests results were: (1). IL-6 concentration was higher significantly in case compared than control (3.47 ± 1.75 pg/mL vs 2.51 ± 1.13 pg/mL, $p=0.001$). (2). As risk factor for osteoporosis, using 2.17 pg/ml as the cut off point, the IL-6 has significant OR as high as 4 (CI 95%: 1.23 – 14.24, $p=0.032$). From this study we may derive conclusions as follows: (1). In estrogen deficient post-menopausal women, IL-6 concentration was higher in osteoporosis than non-osteoporosis. (2). The high IL-6 serum concentration was a risk factor for osteoporosis in estrogen deficient post-menopausal women. (3). High IL-6 serum concentration can be used as predictor for osteoporosis in estrogen deficient post-menopausal women.

Keywords: post-menopausal osteoporosis, estrogen, interleukine-6

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan masalah kesehatan terbesar yang sedang kita hadapi setelah penyakit kardiovaskuler.¹ Angka prevalensi osteoporosis dari penelitian yang dilakukan oleh Djoko Roeshadi² dengan mengukur massa tulang (*Bone Mineral Density = BMD*, adalah 26%. Osteoporosis pada wanita paska menopause dianggap terjadi karena adanya defisiensi estrogen. Akan

tetapi dalam kenyataannya banyak ditemukan wanita paska menopause dengan defisiensi estrogen tidak mengalami osteoporosis. Pada penelitian Wardiana³ pada wanita paska menopause didapatkan sebanyak 78,9% dengan kadar estradiol rendah (< 40 pg/mL). Dari jumlah tersebut hanya didapatkan 25% dengan laju penyerapan tulang meningkat yang akan berakhir pada osteoporosis.

Terjadinya osteoporosis pada tingkat seluler disebabkan oleh karena aktivitas sel osteoklas melebihi dari aktivitas sel osteoblas.⁴ IL-6 merupakan mediator/

sitokin yang merangsang terjadinya diferensiasi dari sel prekursor osteoklas menjadi sel osteoklas aktif, yang mengakibatkan penyerapan tulang dengan petanda peningkatan kadar CTx dalam serum yang akhirnya bermuara pada terjadinya osteoporosis.⁵⁻⁹

Sampai saat ini belum diketahui apakah kadar IL-6 lebih tinggi pada penderita osteoporosis wanita paska menopause defisiensi estrogen, karena IL-6 tersebut merupakan salah satu sitokin yang meningkatkan diferensiasi sel prekursor osteoklas menjadi sel osteoklas aktif, yang mengakibatkan peningkatan penyerapan tulang dan berisiko terhadap kejadian osteoporosis paska menopause defisiensi estrogen.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode studi kasus-kontrol (*case-control study*), yaitu wanita paska menopause defisiensi estrogen yang osteoporosis sebagai kasus dan yang tanpa osteoporosis sebagai kontrol. Pemeriksaan massa tulang diukur dengan alat Densitometer DEXA (*DEXA Bone Densitometry*) type: DPX Bravo, Merk: GE Lunar-USA. Pemeriksaan IL-6 menggunakan prosedur pemeriksaan Human Interleukin-6 Immunoassay (R&D system), yang menggunakan Cat.No. D6050. Penelitian ini dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar dan Laboratorium Klinik Prodia, selama Agustus 2008 sampai Desember 2008. Besar sampel sesuai dengan rumus studi kasus kontrol berpadanan, sebesar 41 kasus (osteoporosis) dan 41 kontrol (tidak osteoporosis).

HASIL PENELITIAN

Normalitas data

Data dari variabel karakteristik yang meliputi umur, lama menopause, kadar estrogen darah, IMT dan data variabel bebas penelitian yang meliputi kadar IL-6, telah diuji normalitasnya dengan uji *Kosmogorov-*

Smirnov pada tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$. Dari hasil pengujian didapatkan semua variabel karakteristik dan variabel bebas berdistribusi normal dengan nilai $p>0,05$. Hasil analisis normalitas variabel karakteristik dan variabel bebas penelitian disajikan pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Hasil uji normalitas variabel penelitian dengan uji K-S

Variabel Penelitian	Kasus		Kontrol	
	Statisik K-S	Nilai P	Statisik K-S	Nilai P
Umur (tahun)	0,825	0,505	0,760	0,610
Lama menopause (bulan)	0,921	0,364	0,816	0,518
Kadar estrogen darah (pg/mL)	0,933	0,349	0,709	0,697
IMT (kg/m ²)	0,489	0,970	0,805	0,536
IL-6 (pg/mL)	1,124	0,160	0,870	0,435

Karakteristik Subyek

Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara umur, lama menopause, kadar estrogen darah dan IMT antara kasus dan kontrol dimana semua nilai p dari perbedaan kasus dan kontrol untuk semua variabel karakteristik tersebut $> 0,05$. Hasil analisis disajikan pada tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Perbedaan rerata umur, lama menopause, kadar estrogen dan IMT antara kasus dan kontrol

Karakteristik	Rerata dan Simbang		Statistik T	Nilai p
	Baku			
	Kasus	Kontrol		
Umur (tahun)	56,59±4,28	55,80±3,76	1,828	0,075
Lama menopause (bulan)	74,82±35,22	74,53±33,80	0,147	0,884
Kadar estrogen darah (pg/mL)	23,11±7,84	24,20±7,80	-0,719	0,476
IMT (kg/m ²)	23,09±3,60	23,97±3,82	-2,457	0,076

Kadar IL-6 pada kasus dan kontrol

Perbedaan kadar IL-6 antara kasus dan kontrol dianalisis dengan uji *t-paired* dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$. Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar IL-6 lebih tinggi pada kasus dibandingkan dengan kontrol. Perbedaan tersebut secara statistik bermakna di mana nilai $p < 0,05$ (tabel 3).

Tabel 3. Perbedaan rerata kadar IL-6 antara kasus dan kontrol

Variabel bebas	Rerata dan Simbang		Statistik T	Nilai p
	Baku			
	Kasus	Kontrol		
IL-6 (pg/mL)	3,47±1,75	2,51±1,13	3,558	0,001

Faktor risiko osteoporosis dengan analisis Bivariate (*McNemar*) IL-6 dengan osteoporosis

Tabel 4. Tabulasi silang pasangan kasus-kontrol menurut kadar IL-6

Kasus	Kontrol		Total
	≥ 2,17	< 2,17	
≥ 2,17	18	12	30
< 2,17	3	8	11
Total	21	20	41

OR = 4 (CI 95%: 1,23 – 14,24) dan $p = 0,032$

Dengan menggunakan kadar IL-6 sebesar 2,17 sebagai *cut-off point*, didapatkan OR antara wanita paska menopause defisiensi estrogen dengan kadar IL-6 sama atau di atas 2,17 terhadap yang kadar IL-6 nya di bawah 2,17 adalah sebesar 4 (CI 95%: 1,23-14,24, $p=0,032$). Secara statistik OR tersebut dinyatakan bermakna karena dengan uji statistik *McNemar* didapatkan nilai $p < 0,05$ (tabel 4).

PEMBAHASAN

Osteoporosis pada wanita paska menopause dikaitkan dengan defisiensi hormon estrogen pada wanita tersebut. Akan tetapi hal tersebut tidak seluruhnya benar, dengan melihat penelitian Wardiana³ pada wanita paska menopause hanya didapatkan sebanyak 78,9% yang dengan kadar estradiol rendah (< 40 pg/mL). Dari yang defisiensi estrogen tersebut hanya didapatkan 25% dengan laju penyerapan tulang meningkat, yang ditandai dengan kadar *Deoxyypyridinolin (Dpd)* urine yang tinggi (> 7,5 nmol/L) yang merupakan kelompok dengan risiko tinggi mengalami osteoporosis. Jadi dalam penelitiannya, tampaknya estrogen secara langsung tidak menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas sel osteoklas untuk menyerap tulang, oleh karena pada wanita paska menopause yang sama-sama defisiensi estrogen tidak semuanya menunjukkan peningkatan kadar *Dpd* dalam urine, yang merupakan petanda dari meningkatnya

aktivitas sel osteoklas. Hal ini mungkin karena adanya suatu mediator-mediator lain yang secara langsung berperan merangsang sel osteoklas untuk menjadi lebih aktif menyerap tulang.

Pada penelitian yang penulis laksanakan dengan melakukan studi kasus kontrol (*case control study*), bertujuan untuk mengetahui, menentukan dan membuktikan bahwa IL-6 adalah mediator yang merupakan faktor risiko terhadap terjadinya osteoporosis pada wanita paska menopause defisiensi estrogen. Pada penelitian ini umur, lama menopause, indek massa tubuh (IMT) dan kadar estrogen pada kasus maupun kontrol dikendalikan. Dengan uji *Kosmogorov-Smirnov* pada tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$, didapatkan data berdistribusi normal (tabel 1). Begitu juga analisis karakteristik dari kasus dan kontrol menggunakan uji *t-paired* pada tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$, hasilnya menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap umur, lama menopause, kadar estrogen darah dan IMT antara kasus dan kontrol, di mana semua nilai p dari perbedaan kasus dan kontrol untuk semua variabel karakteristik tersebut $>0,05$, sehingga kedua kelompok kasus dan kontrol dapat dibandingkan (tabel 2).

Kadar IL-6 pada kasus dan kontrol

Secara umum IL-6 berhubungan dengan IL-1 dan TNF- α , yang artinya ketiga sitokin ini dapat saling berkoordinasi pengeluarannya dari monosit aktif, terutama di daerah inflamasi sehingga sering disebut sitokin proinflamasi (*proinflammatory cytokine*).¹⁰⁻¹³ Pfeilschifter *et al.*¹¹ juga mengatakan bahwa terjadinya peningkatan sitokin proinflamasi ini secara spontan pada wanita paska menopause dengan menurunnya fungsi ovarium, meskipun peran estrogen terhadap mekanisme peningkatan ini masih belum diketahui secara jelas. Dari ketiga sitokin proinflamasi ini IL-6 yang lebih stabil di dalam plasma dari pada yang lainnya. Interleukin-6 juga berperan penting dalam metabolisme tulang melalui induksi osteoklastogenesis dan merangsang aktivitas

osteoklas.¹⁴ IL-6 meningkatkan pembentukan sel osteoklas, terutama apabila kadar hormon estrogen menurun.^{11,15} Dari kajian tersebut diduga bahwa IL-6 merupakan salah satu sitokin yang memegang peranan penting dalam penyerapan tulang, melalui pengaruh peningkatan pembentukan dan aktivitas sel osteoklas. Kadar IL-6 pada tubuh sangat bervariasi, tergantung dari dinamika tubuh sendiri.¹⁶⁻¹⁸ Belum ada yang mendapatkan besar harga normal IL-6 pada wanita paska menopause.

Dari penelitian ini didapatkan kadar rerata dan simpang baku antara kasus dan kontrol adalah $3,47 \pm 1,75$ pg/mL vs $2,51 \pm 1,13$ pg/mL. Setelah dilakukan uji *t-paired* dengan tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$, maka perbedaan tersebut secara statistik bermakna dengan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,001$) (tabel 3). Ini berarti bahwa pada wanita paska menopause defisiensi estrogen yang osteoporosis, kadar IL-6 lebih tinggi dari pada yang tidak osteoporosis, sehingga terjadi rangsangan pada osteoklas untuk berdiferensiasi maupun meningkatkan aktivitasnya selanjutnya mengakibatkan peningkatan penyerapan tulang dan bermuara pada terjadinya osteoporosis, yang mana hal ini sesuai dengan pernyataan Manolagas & Jilka.¹⁹ IL-6 merupakan mediator esensial dalam terjadinya penyerapan tulang pada keadaan menurunnya fungsi gonad dan sebagai stimulator yang baik terhadap osteoklas untuk penyerapan tulang.^{4,20} Suatu studi lain juga mengatakan bahwa beberapa sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, dan TNF- α) mempunyai implikasi di dalam pengaturan sel osteoklas, dan mengubah aktivitas profil imun, dan menyebabkan sel tersebut menjadi aktif.²¹ Akan tetapi Ali Gür *et al.*²² dari Turki, dalam penelitiannya pada wanita paska menopause 76 wanita osteoporosis dan 30 wanita tanpa osteoporosis, dengan rerata umur $59,30 \pm 7,39$ vs $57,63 \pm 6,21$ tahun, didapatkan perbedaan bermakna hanya pada IL-8, sedangkan pada IL-6 perbedaan tidak bermakna sekalipun sudah cenderung tampak peningkatan kadar IL-6 pada wanita yang osteoporosis, yaitu $6,06 \pm 3,29$

vs $5,78 \pm 2,4$.²² Dalam studi yang dilakukan oleh Scheidt-Nave *et al.*²³ secara jelas mengatakan bahwa kadar IL-6 dalam serum merupakan suatu prediktor akan terjadinya penyerapan tulang, terutama pada wanita paska menopause dekade pertama. Begitu juga IL-6 dipakai sebagai indikator penyembuhan pada patah tulang panjang pasca reduksi terbuka dan fiksasi dalam, yaitu apabila kadar IL-6 $> 50\text{pg/mL}$, maka proses penyembuhan patah tulang akan terlambat atau malahan tidak terjadi oleh karena terjadi penyerapan atau osteolisis kalus oleh osteoklas.¹⁶

Penelitian ini dilakukan pada wanita paska menopause defisiensi estrogen, didapatkan kadar IL-6 pada yang osteoporosis dan yang tanpa osteoporosis adalah $3,47 \pm 1,75\text{ pg/mL}$ vs $2,51 \pm 1,13\text{ pg/mL}$. Sekalipun kadar IL-6 pada wanita paska menopause defisiensi estrogen masih relatif lebih rendah bila dibandingkan dengan kadar IL-6 pada keadaan patah tulang atau penderita hiperglikemia.¹⁶⁻¹⁸ Akan tetapi terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar IL-6 wanita yang osteoporosis dengan yang tanpa osteoporosis. Hal ini membuktikan bahwa IL-6 pada osteoporosis lebih tinggi dari pada yang tidak osteoporosis, pada wanita paska menopause defisiensi estrogen. Ini berarti bahwa IL-6 mempunyai peran akan terjadinya osteoporosis.

IL-6 yang tinggi sebagai faktor risiko terjadinya osteoporosis

Sebagai faktor risiko dilakukan analisis dengan uji *McNemar*, dengan menggunakan kadar IL-6 sebesar 2,17 sebagai titik potong (*cut off point*). Didapatkan OR (*Odds Ratio*) antara kasus dan kontrol, dengan kadar IL-6 sama atau di atas 2,17 terhadap yang kadar IL-6 nya di bawah 2,17 adalah sebesar 4 (CI 95%: 1,23 – 14,24, $p=0,03$). Secara statistik OR tersebut dinyatakan bermakna karena nilai $p < 0,05$ (tabel 4).

Interleukin-6 selain berperan dalam proses inflamasi dan imunologi, juga berperan penting dalam metabolisme tulang melalui induksi osteoklastogenesis

dan merangsang aktivitas osteoklas.¹⁴ Interleukin-6 meningkatkan pembentukan sel osteoklas, terutama apabila kadar hormon estrogen menurun.^{11,15} Dari kajian tersebut diduga bahwa IL-6 merupakan salah satu sitokin yang memegang peranan penting dalam penyerapan tulang, melalui pengaruh peningkatan pembentukan dan aktivitas sel osteoklas.

Maggio *et al.*²⁴ melakukan penelitian pada laki-laki lanjut usia terhadap hubungan kadar hormon testosteron dengan kadar IL-6, mereka mendapatkan hubungan secara bermakna, makin lanjut usia makin menurun kadar testosteronnya, sedangkan makin meningkat kadar IL-6 nya dan terjadi penurunan massa tulangnya. Dari Tasmania Australia dilaporkan bahwa tanda inflamasi sistemik terutama CRP dan IL-6 bisa meramalkan kehilangan massa tulang.²⁵ Begitu juga pada infeksi virus HIV ditemukan adanya penurunan massa tulang pada tulang belakang (*spine*), dan panggul (*hip*), dan peningkatan *bone turnover* akibat faktor proinflamasi yaitu peningkatan IL-6.²⁶

Jadi dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa wanita paska menopause defisiensi estrogen, IL-6 yang tinggi dapat dianggap sebagai faktor risiko terjadinya osteoporosis. Peneliti mendapatkan pada wanita paska menopause defisiensi estrogen dengan kadar IL-6 sama atau di atas 2,17 *pg/mL* (*cut off point*) memiliki OR sebesar 4 (CI 95%: 1,23 – 14,24, $p=0,03$), yang berarti mempunyai risiko menderita osteoporosis 4 kali lebih tinggi dari yang kadar IL-6 nya di bawah 2,17 *pg/mL*.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 lebih tinggi pada yang osteoporosis dibandingkan dengan yang tidak osteoporosis pada wanita paska menopause defisiensi estrogen. Kadar IL-6 yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya osteoporosis pada wanita paska menopause defisiensi estrogen. Interleukin-6 (IL-6) dapat dipakai sebagai prediktor dan lebih waspada akan terjadinya osteoporosis.

DAFTAR RUJUKAN

1. WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to Screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health organization; 1994.
2. Roeshadi D. *deteksi dini osteoporosis pada wanita pra dan pasca menopause. (Disertasi)*. Surabaya: Program Pascasarjana Universitas Airlangga; 1997.
3. Wardiana IPG. Hubungan kadar estrogen dengan kadar deoxyiridinolin urin pada wanita menopause. Denpasar: Program Hibah Penelitian DUE-LIKE-Fakultas Kedokteran Universitas Udayana; 2004.
4. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000;21(2):115-37.
5. Baylink DJ, Jennings JC, Mohan S. Calcium and bone homeostasis and changes with aging. In: Hazzard WR. et al. editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 4th ed. New York: International Edition McGraw-Hill; 1999.p.1041-56.
6. Jilka L. Cell biology of osteoclast and osteoblast and the hormones and cytokines that control their development and activity. The 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the European Calcified Tissue Society. 2001, 1-5 June, Madrid Spain.
7. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteogenesis and bone resorption. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/408911>. Accessed Sept 5th,2007.
8. Jones DH, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;(Suppl II):1132-9.
9. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. *Sex Steroids and Bone*. Copyright © 2002 by The Endocrine Society. Accessed Sept 5th,2007.
10. Kresno SB. *Imunologi: diagnosis dan prosedur laboratorium*. Edisi ke 4. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2001.p.63-83.
11. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in inflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine Reviews* 2002;23(1):90-119.
12. Marriott I, Gray DL, Tranguch SL, et al. Osteoblast express the inflammatory cytokine interleukin-6 in a murine model of staphylococcus aureus osteomyelitis and infected human bone tissue. *American Journal of Pathology* 2004;164:4.
13. Goodman SB, Goldberg V, O'Keefe R. Biology summary. *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16(suppl 1):S76-8.
14. Keller ET, Wanagat J, Ershler WB. Molecular and cellular biology of interleukin-6 and its receptor. Available from: [/htmls/340-357.htm](http://www.bioscience.org/1996/v1/d/keller2/htmls/340-357.htm). Accessed on Sept 16" <http://www.bioscience.org/1996/v1/d/keller2/htmls/340-357.htm>. Accessed on Sept 16, 1996.
15. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Cell-mediated immune reactions*. Immunology. 5th ed. London: Mosby; 1998.p.121-3.
16. Darmadji Ismono.. *Interleukin-6 dan modifikasi skor radiografi stern sebagai indikator penyembuhan fraktur tulang panjang pasca reduksi terbuka dan fiksasi dalam*. (Disertasi). Bandung: Program Pasca Sarjana Universitas Padjadjaran; 2004

17. Astawa Putu. Makrofag pengeksresi IL-1 β serta respons inflamasi sistemik pada fiksasi interna dini fraktur femur tertutup lebih rendah dibandingkan dengan yang terbuka. Disertasi. Denpasar: Program Doktor, Program Studi Ilmu Kedokteran, Program Pascasarjana, Universitas Udayana; 2007.
 18. Wiryana Made. Peranan terapi insulin intensif terhadap super oxide dismutase, tumor necrosis factor- α dan interleukin-6 pada penderita kritis dengan hiperglikemia. Disertasi. Denpasar: Program Doktor, Program Studi Ilmu Kedokteran, Program Pascasarjana, Universitas Udayana; 2008.
 19. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Eng J Med* 1995;332:305-10.
 20. Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, Lerner UH. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M, stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF- κ B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF- κ B in mouse calvariae. *The Journal of Immunology* 2002;169:3353-62.
 21. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Short report: Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immunity & Ageing* 2005;2:14.
 22. Gur Ali, Nas Kemal, Çolpan L, et al. Cytokines in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and relationship between cytokines and osteocalcin. *Journal of Medical School* 2000;C:27S.
 23. Scheidt-Nave, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin-6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2032-42.
 24. Maggio M, Basaria S, Ble Alessandro. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;91(1):345-7.
 25. Ding C, Parameswaran V, Udayan R, et al. circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adult: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1952-8.
 26. Dolan SE, Kanter JR, Grinspoon S. Longitudinal analysis of bone density in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2938-45.
-