

OSTEOPOROSI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

MATTEO PIRRO, MD, PHD, FRANCESCO DI FILIPPO, MD,

ANNA MARIA SCARPONI, MD

Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi,

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Perugia

SOMMARIO

Le malattie cardiovascolari e l'osteoporosi rappresentano due condizioni estremamente prevalenti nella popolazione generale e soprattutto nelle fasce di età più avanzate. Entrambe le condizioni sono gravate da un elevato tasso di mortalità ed ancor più di disabilità. Rappresentano pertanto malattie assolutamente rilevanti sia dal punto di vista clinico che epidemiologico. Seppure l'elevata prevalenza delle due condizioni possa suggerire che la loro coesistenza possa essere semplicemente frutto del caso, l'associazione tra malattie cardiovascolari ed osteoporosi sembra essere più rilevante di quanto ci si potrebbe aspettare. Numerosi studi epidemiologici hanno infatti mostrato che l'associazione tra osteoporosi e malattie cardiovascolari ha carattere bidirezionale e risulta nella gran parte dei casi indipendente dall'azione confondente esercitata da fattori di rischio spesso condivisi dalle due condizioni, quali l'età avanzata, la sedentarietà ed altri. Tra l'altro, diversi elementi fisiopatologici possono supportare il legame epidemiologico tra osteoporosi e malattie cardiovascolari. Esistono infatti evidenze che suggeriscono che le due patologie si influenzino vicendevolmente e possano essere quindi causa l'una dell'altra; altre vedono l'associazione tra arteriosclerosi ed osteoporosi come conseguenza della comunione di fattori di rischio e meccanismi eziopatogenetici.

Parole chiave: Osteoporosi, malattia cardiovascolare, calcificazioni, fratture

Introduzione

Le malattie cardiovascolari su base arteriosclerotica e l'osteoporosi rappresentano, in Italia come nel mondo, due dei più rilevanti problemi sanitari con i quali bisogna confrontarsi quotidianamente. È sufficiente pensare al numero di decessi,

alla disabilità ed ai costi sociali connessi agli eventi cardiovascolari ed alle fratture osteoporosi-correlate per rendersi conto dell'entità del problema (1).

Trattandosi di malattie croniche, che interessano soprattutto le fasce di età più avanzate, e tenendo in considerazione l'aumento dell'aspettativa di vita e quindi il progressivo invecchiamento della popolazione generale, si stima che la diffusione di queste due condizioni nei paesi occidentali raggiungerà una dimensione epidemica.

Data l'elevata prevalenza di entrambe le patologie nell'età avanzata non è infre-

Indirizzo per la corrispondenza

Matteo Pirro, MD, PhD

Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi

Ospedale Santa Maria della Misericordia

Piazzale Menghini, 1 - 06129 Perugia, Italy

E-mail: mpirro@unipg.it

quente osservare nel paziente anziano la coesistenza di danno vascolare arteriosclerotico e ridotta densità minerale ossea. Ciononostante, l'associazione tra malattie cardiovascolari ed osteoporosi sembra essere più rilevante di quanto ci si potrebbe aspettare come conseguenza della semplice associazione casuale di due comuni patologie dell'età avanzata. Numerosi lavori hanno infatti evidenziato come la correlazione tra le due patologie rimanga significativa nonostante la correzione per il fattore età (2).

Questa emergente e curiosa associazione vede appaiate una malattia che affligge primariamente i vasi ed una patologia del ricambio minerale, due condizioni apparentemente distanti fra loro, ma che invece sembrano essere molto più vicine di quanto si credesse in passato. Bisogna sottolineare, infatti, che il valore di questa associazione va oltre la semplice constatazione del dato epidemiologico.

La consapevolezza dei meccanismi fisiopatologici che sono alla base delle due malattie può infatti aprire le porte ad una conoscenza più approfondita dell'interrelazione tra apparato cardiovascolare e metabolismo osseo e permettere lo sviluppo di terapie mirate in grado di agire contemporaneamente sull'arteriosclerosi e sull'osteoporosi.

Osteoporosi: epidemiologia e clinica

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata dalla progressiva riduzione della massa ossea e da una contemporanea alterazione della microarchitettura scheletrica che portano ad una perdita della robustezza dell'osso tale da aumentare in modo significativo il rischio di fratture anche per traumi minori (3).

Le fratture osteoporotiche, anche note come fratture da fragilità, interessano pre-

valentemente il femore, i corpi vertebrali ed il polso. I fattori che contribuiscono maggiormente alla genesi delle fratture sono rappresentati dal picco di massa ossea raggiunto alla maturità, la perdita di massa ossea, l'alterazione della microarchitettura scheletrica ed i traumi.

Si stima che il 40-50% delle donne di età superiore a 50 anni andrà incontro ad una frattura nel corso della restante vita, percentuale questa che risulta pressoché dimezzata nel sesso maschile (4).

Se è vero che la donna ha una speranza di vita a 65 anni maggiore rispetto all'uomo, è anche vero che la speranza di vita libera da disabilità è inferiore nella donna.

Le fratture da fragilità certamente giocano un ruolo preponderante nel giustificare questo dato.

L'osteoporosi, pertanto, è una malattia assolutamente rilevante sia dal punto di vista clinico che epidemiologico.

Le fratture osteoporotiche rappresentano infatti una delle cause più comuni di disabilità; si stima che la mortalità associata alle fratture di femore sia compresa tra il 15 ed il 30%.

Dal punto di vista epidemiologico è bene ricordare che l'invecchiamento della popolazione rende l'osteoporosi uno dei maggiori problemi di salute pubblica nei paesi occidentali. A conferma di quanto detto, lo studio ESPO (Epidemiological Study on the Prevalence of Osteoporosis in Italy) ha mostrato che la prevalenza dell'osteoporosi nella popolazione femminile passa dal 9% nella fascia di età tra 40 e 49 anni, al 45% nella donna di età compresa tra 70 e 79 anni (5).

Si stima quindi che in Italia almeno 4 milioni di donne ed quasi 1 milione di uomini siano esposti ad un aumento significativo del rischio di frattura.

La transizione peri-menopausale rappresenta una fase critica per la salute

dell'osso. In questa fase e successivamente nella fase menopausale conclamata, l'attività endocrina dell'ovaio si caratterizza per una significativa ipoprodotto estrogenica che orienta il metabolismo osseo verso un aumento sbilanciato del turnover osseo a favore dell'attività di riassorbimento degli osteoclasti, responsabile della perdita ossea e del rischio di frattura.

Oltre al calo estrogenico altri fattori di rischio e cause di osteoporosi secondaria possono contribuire allo sviluppo di osteoporosi e fratture da fragilità (*Tabella 1*).

La valutazione dei fattori di rischio e la selezione delle donne candidate alla densitometria ossea con metodica DXA (Dual X-ray Absorptiometry) (*Tabella 2*) consentono di stimare il rischio di frattura

e pianificare la strategia terapeutica più appropriata.

Associazione epidemiologica tra osteoporosi e malattie cardiovascolari

Numerosi studi epidemiologici hanno mostrato che l'associazione tra osteoporosi e malattie cardiovascolari ha carattere bidirezionale.

Da un lato, la densità minerale ossea è in grado di predire gli eventi e la mortalità cardiovascolare; dall'altro, lo stato di salute dei vasi correla con la densità minerale ossea ed il rischio di andare incontro a fratture.

In uno studio prospettico condotto su 5.816 donne con osteoporosi post-me-

Tabella 1 - Criteri diagnostici dell'osteoporosi basati sulla densità minerale ossea misurata a livello vertebrale o femorale mediante DXA.

| Criteri diagnostici | Classificazione OMS |
|-------------------------------------|------------------------|
| T-score \geq -1 DS | Normale |
| T-score tra -1 DS e -2.5 DS | Osteopenia |
| T-score \leq -2.5 DS | Osteoporosi |
| T-score \leq -2.5 DS con frattura | Osteoporosi conclamata |

Tabella 2 - Principali fattori di rischio dell'osteoporosi.

| Non modificabili | Modificabili |
|-----------------------------|--|
| Età | Fumo |
| Sesso femminile | Magrezza |
| Etnia caucasica | Sedentarietà |
| Familiarità per osteoporosi | Abuso di alcool Ridotta assunzione di calcio Amenorrea Menopausa precoce Ipertiroidismo Malattia celiaca Ipovitaminosi D Ipertiroidismo Artrite reumatoide Anorexia nervosa Farmaci (es. steroidi, ecc.) Altri... |

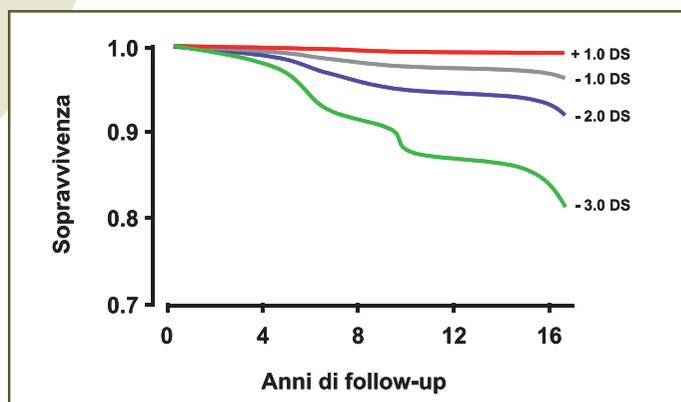


Figura 1 - Mortalità cardiovascolare in 1063 donne in età menopausale in funzione dei livelli di densità minerale ossea (BMD). DS: deviazione standard. Adattata da von der Recke P et al. (8).

nopausale, per ogni riduzione di una deviazione standard della densità minerale ossea misurata a livello del calcagno si è osservato un incremento della mortalità cardiovascolare del 17% (6). Numerosi altri studi sia di tipo prospettico che retrospettivo hanno confermato che il tasso di mortalità cardiovascolare cresce al ridursi della densità minerale ossea (7-9).

Ad esempio, in una popolazione di donne danesi, la riduzione di una deviazione standard del contenuto minerale osseo a livello del radio osservato in età menopausale si è associata ad un aumento della mortalità cardiovascolare (RR=2.3, CI 1.0-4.9) (8) (Figura 1).

È tuttavia doveroso sottolineare un'importante limite di buona parte di questi studi, ovvero la ristrettezza delle popolazioni studiate, spesso costituite esclusivamente da donne di etnia caucasica con osteoporosi post-menopausale.

Quest'ultima osservazione impone pertanto cautela nel generalizzare i risultati dei suddetti studi al sesso maschile, ad altre etnie e da classi di età più giovani. Esistono comunque evidenze, seppur non numerose, di una associazione epidemiologica tra osteoporosi e patologia cardio-

vascolare anche in popolazioni differenti da quelle già menzionate.

Trivedi et al. (10) hanno seguito per quasi sette anni 1002 soggetti di sesso maschile di età compresa tra i 65 ed i 76 anni; in questo studio, elevati valori di densità minerale ossea sono risultati correlati con una ridotta mortalità cardiovascolare. Lo studio NHANES I ha potuto dimostrare che la riduzione della densità minerale ossea misurata a livello falangeo è un predittore significativo di mortalità cardiovascolare nel sesso maschile (11).

Jorgensen et al. hanno invece potuto constatare l'esistenza di una correlazione negativa tra densità minerale ossea e rischio di ictus in donne con osteoporosi post-menopausale ma non in soggetti di sesso maschile (12).

Analogamente a quanto affermato circa l'associazione tra osteoporosi e mortalità cardiovascolare, diversi studi hanno potuto confermare il nesso epidemiologico tra osteoporosi e morbilità cardiovascolare.

In uno studio di Farhat et al. (13), condotto su oltre 3000 soggetti di entrambi i sessi, di etnia caucasica e nera, è emersa l'esistenza di un'associazione inversa tra densità minerale ossea e prevalenza di malattia cardiovascolare, intesa come coronaropatia, arteriopatia periferica, cerebrovasculopatia od insufficienza cardiaca congestizia (13).

I risultati dello studio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) hanno indicato che l'osteoporosi è un forte predittore di eventi cardiovascolari nella donna in menopausa, indipendentemente dall'età e da altri fattori di rischio cardiovascolare tradizionale (RR=3.9, CI 2.0-7.7) (14).

Anche lo studio Framingham (15) ha mostrato che, solo nel sesso femminile, la riduzione dell'area corticale misurata a livello metacarpale è in grado di predire un

aumento significativo del rischio di eventi ischemici coronarici.

Nello studio NHANES III, nella popolazione di sesso maschile è stata identificata una associazione significativa tra bassa densità minerale ossea e storia di infarto del miocardio (16).

In uno studio condotto su 25 pazienti con arteriopatia periferica asimmetrica degli arti inferiori, il contenuto minerale osseo dell'arto affetto è risultato essere significativamente ridotto rispetto a quello dell'arto controlaterale sano (17) (*Figura 2*).

A fornire ulteriore supporto alla associazione tra osteoporosi e malattie cardiovascolari su base arteriosclerotica contribuiscono numerosi studi osservazionali che mostrano una associazione inversa tra densità minerale ossea e vari indicatori di danno vascolare arteriosclerotico, quali ad esempio l'irrigidimento della parete aortica, l'ispessimento medio intimale arterioso, la disfunzione endoteliale e le calcificazioni vascolari (18, 19).

Se da un lato la densità minerale ossea è in grado di predire insorgenza di malattie cardiovascolari, dall'altro sembra essere vero anche l'opposto.

Tra i soggetti con aterosclerosi carotidea è particolarmente elevata la prevalenza dell'osteoporosi ed esiste una correlazione inversa tra ispessimento medio intimale e densità minerale ossea (20).

Svariati lavori hanno messo in luce l'esistenza di una correlazione negativa tra calcificazioni vascolari, sia aortiche che coronariche, e densità minerale ossea.

Quindi, spesso il deficit di mineralizzazione ossea conomita con la tendenza alla mineralizzazione vascolare (21). In uno studio di Schulz et al. la calcificazione dell'aorta addominale è risultata essere un forte predittore di bassa densità minerale ossea e di fratture da fragilità (21).

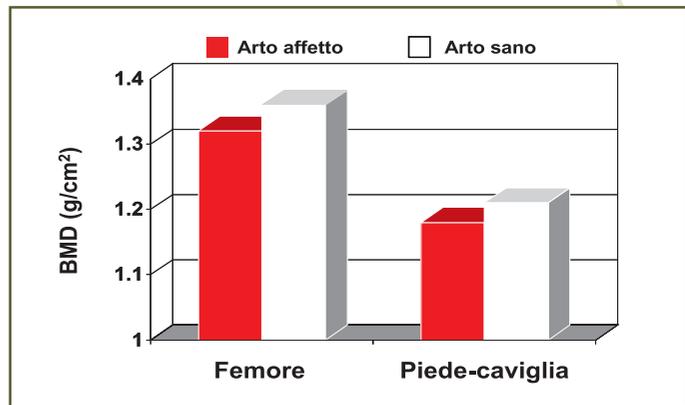


Figura 2 - Confronto della densità minerale ossea (BMD) tra arto affetto ed arto sano in 25 pazienti con arteriopatia periferica asimmetrica degli arti inferiori. Adattata da Laroche M et al. (17).

Uno studio trasversale condotto da Hirose et al. su quasi 8000 individui di entrambi i sessi ha mostrato che la rigidità della parete arteriosa si correla negativamente con l'OSI (Osteo-Sono-Index) calcaneare, un indice surrogato della densità minerale ossea (22).

Infine, Sanada et al. hanno potuto constatare una riduzione significativa della funzione endoteliale nelle donne con osteoporosi rispetto a quelle con normale densità minerale ossea (23).

Se è vero che i risultati di questi e numerosi altri studi avvalorano l'esistenza di un nesso epidemiologico tra arteriosclerosi ed osteoporosi, è tuttavia doveroso sottolineare altri limiti della letteratura corrente in questo campo.

Non tutti gli studi, infatti, nel valutare l'associazione tra malattie cardiovascolari ed osteoporosi pongono la dovuta attenzione alla correzione per i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali.

Questo aspetto può essere rilevante se si considera che osteoporosi e malattie cardiovascolari possono condividere numerosi fattori di rischio, quali ad esempio età, sedentarietà, fumo di sigaretta, nefropatia ed altri.

Pertanto la mancata considerazione di alcuni di questi fattori confondenti può generare una sovrastima anche rilevante dell'entità della associazione tra osteoporosi e malattie cardiovascolari.

Associazione tra osteoporosi ed arteriosclerosi: meccanismi eziopatogenetici a confronto

I meccanismi eziopatogenetici alla base del binomio arteriosclerosi-osteoporosi sono tuttora oggetto di dibattito. Nel corso degli ultimi anni sono stati proposti numerosi elementi di congiunzione tra le due condizioni, tanto che i tentativi di spiegare l'associazione tra osteoporosi ed arteriosclerosi hanno portato a generare due scuole di pensiero predominanti.

Alcuni Autori postulano che l'associazione sia causale ovvero che le due patologie si influenzino vicendevolmente e siano quindi causa l'una dell'altra. Altri vedono l'associazione tra arteriosclerosi ed osteoporosi come conseguenza della comunione di fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici.

Associazione causale

La riduzione del flusso ematico secondaria alla presenza di stenosi arteriose su base arteriosclerotica potrebbe riflettersi negativamente sul metabolismo minerale, determinando sofferenza delle cellule osteoblastiche, ridotta sintesi di matrice mineralizzata ed in ultimo osteoporosi. La ragionevolezza di questa ipotesi è supportata da alcuni studi che hanno mostrato come la perfusione midollare si correli positivamente con la densità minerale ossea (24) e negativamente con il rischio di fratture vertebrali in corso di osteoporosi (25). Nell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori la densità minerale ossea è significativamente inferiore nell'arto mag-

giormente compromesso dal punto di vista vascolare (17).

Inoltre, l'indice caviglia-braccio si correla positivamente con la BMD misurata a livello del femore ma non a livello della colonna lombare (26). Questi dati sostengono la genesi vascolare dell'osteoporosi: è probabile che la sofferenza ischemica di una regione, come quella femorale, irrorata da arterie terminali, si associ ad una perdita di massa ossea (27).

Dal lato opposto c'è invece chi sostiene che sia l'osteoporosi ad essere in grado di favorire lo sviluppo della patologia cardiovascolare ed in particolare la genesi delle calcificazioni vascolari. Nell'osteoporosi l'aumentata attività riassorbitiva osteoclastica si tradurrebbe in un'eccessiva liberazione di calcio e fosfato in circolo con conseguente rischio di precipitazione ectopica nella parete dei vasi sanguigni (28). Le calcificazioni vascolari, destabilizzando la placca ateromasica ed irrigidendo la parete arteriosa, aumenterebbero il rischio di eventi cardiovascolari.

Meccanismi eziopatogenetici condivisi

In contrasto con la concezione di tipo causale, diversi Autori hanno proposto che l'associazione tra arteriosclerosi ed osteoporosi possa dipendere dalla condivisione di fattori genetici ed ambientali. L'arteriosclerosi e l'osteoporosi sono due classici esempi di malattia a patogenesi multifattoriale in cui l'estrinsecazione di malattia dipende spesso dall'azione combinata di fattori di rischio ambientali e di un substrato genetico predisponente.

Genetica

Parte dell'associazione tra arteriosclerosi ed osteoporosi può dipendere dal fatto che un medesimo *background* genetico predisponga ad entrambe le patologie.

Questa ipotesi è confortata da una se-

rie di studi che hanno avuto per oggetto i polimorfismi di alcuni geni i cui prodotti influenzano sia l'omeostasi vascolare che il metabolismo osseo.

Il gene *Klotho* codifica per un ormone con proprietà anti-invecchiamento il cui meccanismo d'azione comprende la repressione della trasduzione del segnale innescato dal legame dell'insulina e del fattore di crescita insulino-simile con i rispettivi recettori.

Il polimorfismo G359A nella regione promoter del gene ed il polimorfismo C1818T nel quarto esone sono risultati correlati con la densità minerale ossea in due campioni di donne con osteoporosi post-menopausale di etnia caucasica e

giapponese (29). Inoltre, il polimorfismo G359A, sempre in un campione di pazienti giapponesi, è risultato essere un indicatore di rischio di coronaropatia (30).

Alcuni polimorfismi nella regione promoter del gene dell'osteoprotegerina (OPG) sono stati associati al rischio di frattura vertebrale (31), mentre il linkage di due polimorfismi, T950C e G1181C, è stato associato ad un maggiore rischio di malattia coronarica in soggetti di sesso maschile (32).

Fattori di rischio

Alcuni dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare sono anche fattori di rischio per l'osteoporosi (Figura 3). L'età

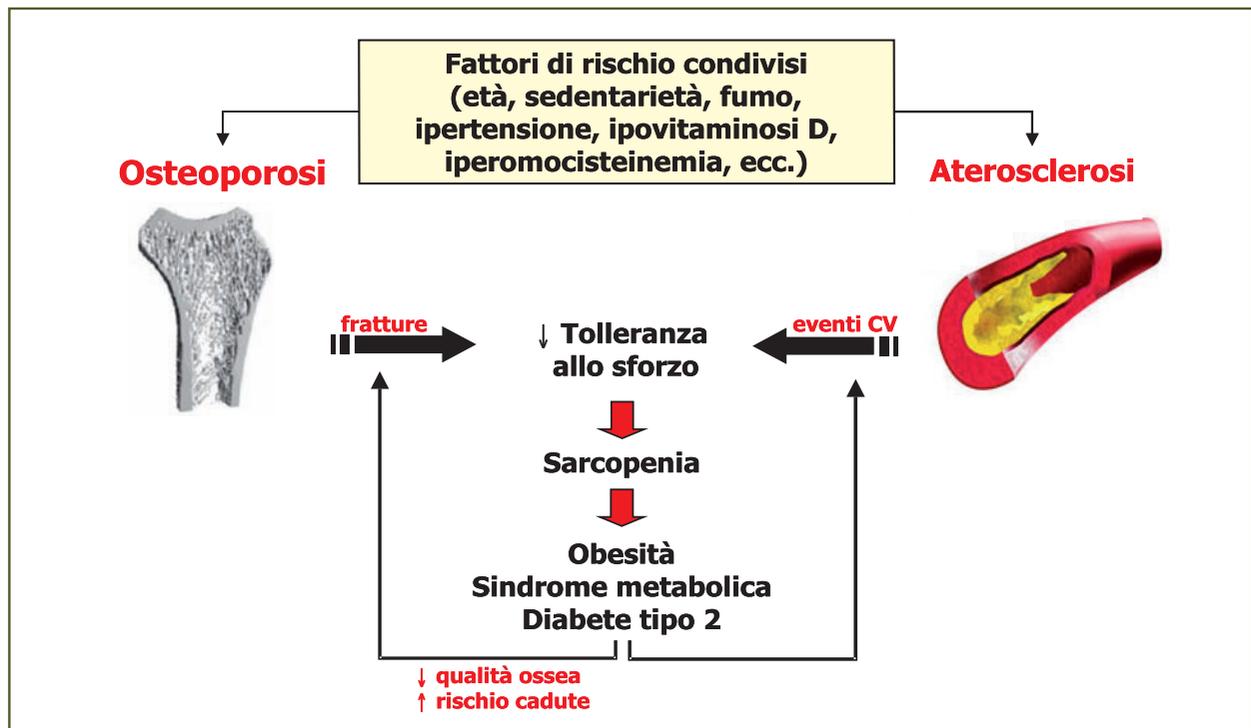


Figura 3 - Azione combinata dei fattori di rischio per osteoporosi ed arteriosclerosi. Fattori di rischio comuni (es. età, sedentarietà, ecc.) possono innescare la cascata di eventi che conducono allo sviluppo di osteoporosi ed arteriosclerosi. Eventi acuti legati alla condizione osteoporotica (es. fratture da fragilità) od a quella arteriosclerotica (es. infarto del miocardio, scompenso cardiaco, ictus, ecc.) possono aggravare la prognosi del paziente osteoporotico e/o vascolare, limitando la capacità a svolgere attività fisica e promuovendo lo sviluppo di patologie legate allo stato di sedentarietà (sarcopenia, obesità, diabete tipo 2, ecc.).

avanzata, la sedentarietà, il fumo di sigaretta, l'abuso di alcool sono solo alcuni tra i più noti fattori che promuovono il processo aterosclerotico ed allo stesso tempo favoriscono la perdita di massa ossea (2).

Trattandosi di malattie croniche evolutive è chiaro che l'età avanzata rappresenta un punto di contatto tra osteoporosi ed arteriosclerosi.

La sedentarietà è forse uno dei fattori di rischio più prevalenti tra i pazienti con malattia vascolare e certamente rappresenta un importantissimo fattore di rischio per la perdita di massa ossea; in merito a quest'ultimo aspetto, lo stress meccanico prodotto dall'esercizio fisico è noto rappresentare uno dei principali stimoli alla formazione ossea.

Esistono poi altri fattori di rischio comuni alla patologia cardiovascolare su base arteriosclerotica ed alla osteoporosi. Elevati valori pressori, notoriamente dannosi per l'apparato cardiovascolare, sono stati associati ad una maggior perdita di massa ossea e gli ipertesi hanno valori di calciuria più elevati rispetto ai controlli normotesi (33). L'elevato introito di sodio potrebbe rappresentare il punto di incontro tra ipertensione ed osteoporosi; un eccessivo carico di sodio favorisce, infatti, la perdita di calcio a livello renale. Riducendo la calciuria, i diuretici tiazidici si sono dimostrati efficaci nel ridurre la perdita di massa ossea ed il rischio fratturativo in corso di osteoporosi (34). Altre classi di farmaci anti-ipertensivi, come gli ACE-inibitori, i beta-bloccanti ed i calcio-antagonisti sembrano associarsi ad un ridotto rischio di frattura (35).

L'angiotensina-II, oltre ad essere un potente vasocostrittore, induce negli osteoblasti l'espressione del ligando per il recettore di attivazione del nuclear factor KB (RANKL).

Il legame di RANKL al suo recettore

(RANK) sulla membrana dei precursori osteoclastici attiva in queste cellule segnali di differenziazione e maturazione aumentando così il tasso di riassorbimento osseo (36).

In aggiunta a questo meccanismo, l'angiotensina-II potrebbe regolare la differenziazione osteoclastica agendo sulle resistenze dei piccoli vasi deputati alla perfusione del midollo osseo.

Un ulteriore possibile legame tra ipertensione, arteriosclerosi ed osteoporosi potrebbe essere il danno all'endotelio e la conseguente disfunzione endoteliale. Nel topo, il deficit di ossido nitrico si accompagna ad ipertensione e riduzione del numero e dell'attività degli osteoblasti con ridotta densità minerale ossea (37).

Il ruolo dell'omocisteina come fattore di rischio cardiovascolare è sufficientemente confermato da numerosi studi.

Nell'omocistinuria, elevati valori plasmatici di omocisteina si associano ad un fenotipo clinico caratterizzato dalla coesistenza di un elevato rischio cardiovascolare e precoce insorgenza di osteoporosi (38).

Inoltre, anche un modesto incremento dei livelli plasmatici di omocisteina, come conseguenza di fattori genetici o nutrizionali, è stato correlato ad una ridotta densità minerale ossea (39) e ad un aumento del rischio fratturativo (40). Sembra che l'omocisteina eserciti una azione di disturbo nei confronti della formazione di legami tra le molecole del collagene; questo determinerebbe la sintesi di una matrice ossea difettosa e, di conseguenza, una maggiore fragilità ossea (41). L'importanza della vitamina D nell'omeostasi minerale scheletrica è nota da tempo così come il ruolo dell'ipovitaminosi D nella patogenesi dell'osteoporosi (42).

Recentemente, la carenza di vitamina D è stata chiamata in causa anche come

fattore in grado di promuovere l'arteriosclerosi. Una bassa concentrazione plasmatica di vitamina D rappresenta un predittore indipendente di eventi cardiovascolari (43).

Inoltre, la concentrazione plasmatica della vitamina D è risultata correlarsi negativamente con l'estensione del processo di calcificazione vascolare (44).

La vitamina D inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari ed incrementa la sintesi locale di proteina GLA della matrice, un potente inibitore della calcificazione vascolare (45). Da ciò ne deriva che l'ipovitaminosi D stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e genera un *milieu* favorente la calcificazione vascolare.

La vitamina D esercita un ruolo antiaterogeno anche in virtù della sua attività anti-infiammatoria. Il calcitriolo inibisce il rilascio di citochine pro-infiammatorie come l'interleuchina-6 ed il fattore di necrosi tumorale e stimola la produzione di citochine anti-infiammatorie come l'interleuchina-10 (46).

Inoltre, l'effetto protettivo della vitamina D sull'apparato cardiovascolare potrebbe essere in relazione all'azione inibitoria che questo ormone esercita sull'asse renina-angiotensina-aldosterone (47).

Infine, l'ipovitaminosi D si associa al rilascio in circolo di paratormone come risposta compensatoria finalizzata a mantenere l'omeostasi fosfo-calcica. Il paratormone può a sua volta promuovere la deposizione di calcio e fosfato nelle pareti vasali (48).

Meccanismi eziopatogenetici emergenti

In aggiunta ai citati fattori di rischio ed ai meccanismi eziopatogenetici condivisi da osteoporosi e malattie cardiovascolari,

esistono altri possibili punti di contatto tra le due condizioni.

Infiammazione

È oggi diffusamente accettata la concezione dell'arteriosclerosi come malattia infiammatoria. L'infiammazione è parte integrante di tutte le fasi del processo arteriosclerotico, dall'iniziale formazione della placca ateromasica alle complicanze trombotiche.

Diversi indicatori di flogosi si correlano con la severità del processo arteriosclerotico e predicono il rischio di eventi cardiovascolari (49). Le interleuchine 1 e 6 sono in grado di stimolare la proliferazione ed il differenziamento di precursori osteoclastici ed incrementano l'attività riassorbitiva degli osteoclasti maturi (50). In uno studio su 137 donne in menopausa, i livelli sierici di interleuchina-6 sono risultati i più importanti predittori della perdita di massa ossea (51).

Un esempio paradigmatico del ruolo dell'infiammazione nel binomio arteriosclerosi-osteoporosi è rappresentato dal lupus eritematoso sistemico.

I pazienti che ne sono affetti, presumibilmente come conseguenza dell'infiammazione sistemica cronica, presentano caratteristicamente un rischio cardiovascolare elevato ed una maggiore predisposizione allo sviluppo di osteoporosi (52).

Lipidi

La dislipidemia, in particolare la presenza di un elevato ratio LDL/HDL colesterolo ed i prodotti di ossidazione lipidica sono stati proposti come possibili elementi di congiunzione tra arteriosclerosi ed osteoporosi.

In vitro, i prodotti dell'ossidazione lipidica stimolano la differenziazione osteoblastica delle cellule muscolari lisce vascolari favorendo in tal modo il processo

di calcificazione vascolare; a livello osseo, questi prodotti sembrano esercitare effetti opposti, ovvero inibiscono la differenziazione osteoblastica e la mineralizzazione ossea (53). Inoltre, i prodotti dell'ossidazione lipidica stimolano le cellule endoteliali a produrre M-CSF, un potente stimolo per la differenziazione osteoclastica (54).

L'effetto esercitato dai prodotti dell'ossidazione lipidica sull'osso è quindi duplice: un'azione inibitoria sulla neoformazione ossea e stimolante sui processi riassorbitivi.

Nel topo, la dieta aterogena ricca in lipidi influisce negativamente sulla mineralizzazione ossea. Nell'uomo, la correlazione tra dislipidemia ed osteoporosi non è altrettanto chiara.

Se è vero infatti che alcuni studi hanno documentato un'associazione tra ipercolesterolemia e riduzione della densità minerale ossea (55), né studi di popolazione più estesi, né studi prospettici sembrano confermare questa osservazione (56). È interessante sottolineare, rimanendo sempre in ambito lipidico, l'esistenza di un'associazione positiva tra trigliceridemia e rischio fratturativo (57). Dal momento che i livelli ematici di trigliceridi non hanno alcuna relazione con la densità minerale ossea è presumibile pensare che il loro ruolo nel favorire il rischio di frattura sia da mettere in relazione ad un effetto dannoso diretto sulla resistenza meccanica dell'osso.

Il paradosso della calcificazione

La presenza di calcificazioni vascolari nei pazienti osteoporotici è un reperto tutt'altro che raro (21).

Questa singolare associazione tra ridotta densità minerale ossea ed eccessiva mineralizzazione vascolare ectopica, per la quale è stato coniato il termine "paradosso della calcificazione", si iscrive nel più

ampio contesto dell'associazione tra arteriosclerosi ed osteoporosi e costituisce un ulteriore elemento di congiunzione tra albero arterioso e metabolismo minerale.

Oltre che nel paziente osteoporotico, questo "paradosso" è di comune riscontro nel paziente con insufficienza renale cronica avanzata e, soprattutto, nel paziente in dialisi.

Già nel 1855 Carl Rokitansky descriveva che la mineralizzazione ectopica vascolare ha caratteristiche del tutto simili alla normale mineralizzazione ossea.

Oggi, il processo di calcificazione vascolare non è più considerato un processo passivo a carattere distrofico ma un processo di ossificazione attiva (*Figura 4*) in cui eventi cellulari e tappe enzimatiche sono sovrapponibili a quelle che caratterizzano la normale mineralizzazione a livello osseo (58).

Le calcificazioni vascolari da un lato rappresentano la conseguenza del processo aterosclerotico, essendo la flogosi cronica capace di indurre la differenziazione delle cellule muscolari lisce in cellule simil-osteoblastiche. D'altro canto, possono essere causa di malattia cardiovascolare: le calcificazioni intimali destabilizzano le placche aterosclerotiche mentre quelle mediali sono causa di aumentata rigidità vascolare (59).

Numerose proteine, enzimi e fattori di crescita che di norma partecipano alla mineralizzazione ossea sono stati identificati anche nelle aree di calcificazione vascolare.

Alcuni mediatori hanno effetti modulatori antitetici a livello vascolare ed osseo e probabilmente partecipano alla patogenesi della paradossale associazione tra calcificazioni vascolari ed osteoporosi.

Il sistema OPG-RANK-RANKL è essenziale per la regolazione dell'omeostasi minerale scheletrica. RANK è espresso

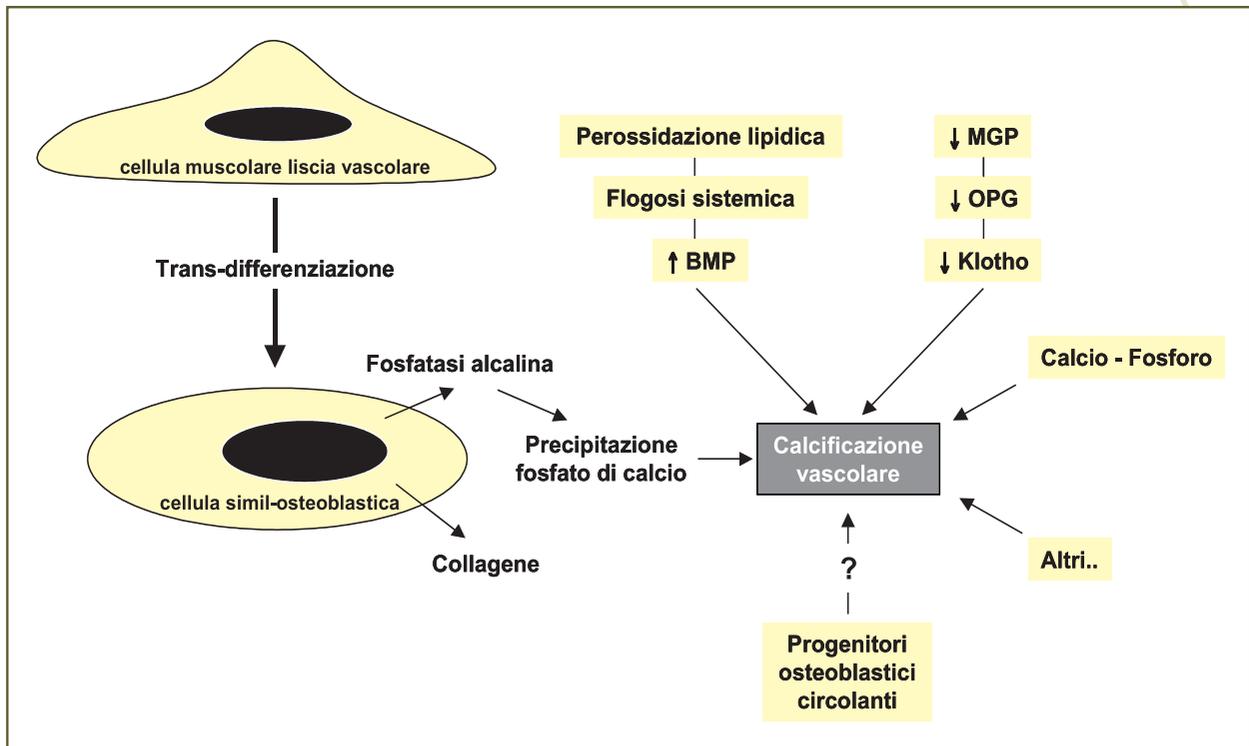


Figura 4 - Meccanismi coinvolti nei processi di calcificazione della parete arteriosa. BMP, Bone Morphogenetic Protein; MGP, Matrix Gla Protein; OPG, Osteoprotegerina.

sulla membrana citoplasmatica dei precursori osteoclastici; il ligando di RANK (RANKL) è prodotto dalle cellule di natura osteoblastica e, una volta legatosi al recettore espresso sui precursori osteoclastici, attiva in questi ultimi segnali di proliferazione e differenziazione (60).

In questa comunicazione, l'osteoprotegerina, un'altra citochina di produzione osteoblastica, funge da *decoy receptor* per il RANKL, lo sequestra ed impedisce in questo modo il suo legame con il RANK. L'OPG quindi blocca il segnale per la proliferazione osteoclastica.

Diverse evidenze suggeriscono la partecipazione dell'asse OPG/RANK/RANKL anche nella regolazione di numerose funzioni dell'apparato cardiovascolare (60). La possibile implicazione dell'asse OPG-RANK-RANKL nel paradosso della

calcificazione deriva dall'osservazione che il topo knockout per il gene dell'OPG presenta un fenotipo clinico caratterizzato da osteoporosi generalizzata e calcificazioni della tonaca media principalmente dell'aorta e delle arterie renali (61).

Il ruolo protettivo dell'osteoprotegerina nei confronti della calcificazione vascolare è stato confermato in due modelli sperimentali di calcificazione vascolare ottenuti somministrando a topi da esperimento warfarin o alte dosi di vitamina D.

In entrambi i modelli la somministrazione di osteoprotegerina contemporaneamente all'agente farmacologico mineralizzante preveniva lo sviluppo di calcificazioni vascolari (62).

In apparente contrasto con quanto si potrebbe ragionevolmente desumere dai dati derivanti dai modelli animali,

nell'uomo i livelli sierici di OPG sono particolarmente elevati negli individui con coronaropatia e calcificazioni vascolari e rappresentano un fattore prognostico indipendente per le malattie cardiovascolari (63).

In 195 donne in età menopausale, abbiamo osservato una associazione positiva tra livelli di OPG ed evidenza di danno vascolare precoce, documentato attraverso la misurazione dello spessore medio-intimale carotideo e la vasoattività flusso-mediata dell'arteria brachiale (64). Elevati livelli sierici di OPG sono stati documentati anche nell'osteoporosi post-menopausale (65).

Benché non vi sia univocità di visione a riguardo, è possibile che l'aumento della concentrazione plasmatica di OPG nelle condizioni sopra citate rappresenti il tentativo dell'organismo di compensare alla perdita di massa ossea nell'osteoporosi e di contenere il processo di calcificazione vascolare nell'arteriosclerosi.

La proteina Gla della matrice (MGP) è un'altra molecola di fondamentale importanza per garantire la normale mineralizzazione ossea e contrastare la mineralizzazione vascolare.

Il topo knockout per il gene della MGP è caratterizzato da bassa statura, difetti dell'ossificazione encondrale ed osteopenia, da un lato, e diffuse calcificazioni dell'albero arterioso, irrigidimento vascolare e frequente sviluppo di lesioni aneurismatiche, dall'altro (66).

Come l'OPG, MGP è costitutivamente espressa a livello vascolare, ma è up-regolata nelle lesioni aterosclerotiche presumibilmente come tentativo di limitare l'osteogenesi ectopica (67).

Un ulteriore passo avanti nello studio dell'associazione tra arteriosclerosi, calcificazioni vascolari e ridotta densità minerale ossea è derivato dagli studi sulla

proteina Klotho. Klotho è un peptide circolante anti-invecchiamento.

Il meccanismo d'azione di Klotho consiste nell'interferenza con la trasduzione dei segnali intracellulari innescati dal legame dell'insulina e del fattore di crescita insulino-simile con i rispettivi recettori di membrana. La delezione del gene che codifica per Klotho determina nell'animale da esperimento invecchiamento precoce, aterosclerosi, calcificazioni vascolari ed osteoporosi (68).

Klotho è essenziale per la normale angiogenesi, esercita effetti anti-apoptotici nei confronti delle cellule endoteliali e protegge dallo stress ossidativo; per questo, il topo knockout per Klotho mostra una ridotta densità capillare e disfunzione endoteliale (69). Il fenotipo osteoporotico invece sembra essere conseguente alla riduzione del numero di progenitori osteoblastici.

Un altro possibile comune denominatore di calcificazioni vascolari ed osteoporosi potrebbero essere rappresentato dai progenitori osteoblastici circolanti.

Dal sangue periferico sono isolabili cellule osteoblastiche, che esprimono antigeni di superficie della linea cellulare osteoblastica come la fosfatasi alcalina e l'osteocalcina, e sono in grado di sintetizzare matrice mineralizzata (70). Tali cellule sono immesse in circolo dal midollo osseo e partecipano alla mineralizzazione ossea in siti distanti dalla cavità midollare (70).

Cellule simil-osteoblastiche sono presenti nella parete arteriosa in prossimità delle aree di mineralizzazione ectopica. La presenza di queste cellule è conseguenza della trans-differenziazione di cellule muscolari lisce vascolari in cellule simil-osteoblastiche.

Alcuni recenti dati suggeriscono il possibile ruolo delle cellule osteoblastiche

circolanti nel processo di calcificazione. Gossl et al. hanno evidenziato che nel sangue di pazienti con calcificazioni coronariche il numero di cellule che esprimono osteocalcina è superiore rispetto ai controlli (71).

Gli stessi Autori hanno dimostrato l'esistenza di un gradiente di concentrazione di tali cellule tra campioni di sangue prelevati dall'aorta prossimale e dal seno coronarico ipotizzando che tale gradiente sia la conseguenza del sequestro di tali cellule nella parete vascolare (72).

Noi abbiamo osservato che in donne in età menopausale, il numero di osteoblasti circolanti si correla positivamente con la rigidità della parete aortica, suggerendo un possibile effetto sfavorevole di queste cellule sulla distensibilità della parete arteriosa (18).

Osteoporosi e malattie cardiovascolari: convergenze terapeutiche

Partendo dal concetto che l'arteriosclerosi e l'osteoporosi condividono fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici sorge spontanea la domanda se nell'armamentario terapeutico di cui disponiamo per contrastare l'una o l'altra patologia vi siano farmaci in grado di agire contemporaneamente sull'apparato cardiovascolare e sull'apparato scheletrico.

Le statine ed i bisfosfonati, in particolare, sono stati oggetto di studio come possibili presidi terapeutici bivalenti in grado di rallentare sia il processo aterosclerotico sia la perdita di massa ossea.

Le statine, attraverso la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo e grazie a meccanismi parzialmente indipendenti dalla riduzione della colesterolemia, i cosiddetti effetti ancillari o pleiotropici, sono in grado di ridurre in modo significativo

la mortalità e la morbilità cardiovascolare, migliorare la funzione endoteliale, esercitare un'azione anti-infiammatoria e stabilizzante sulla placca aterosclerotica (73).

In vitro, le statine incrementano la capacità degli osteoblasti di sintetizzare matrice mineralizzata (74), mentre in vivo, sembrano esercitare un effetto anabolico sull'osso (75, 76).

La terapia con statine si è dimostrata efficace nell'incrementare la densità minerale ossea in diverse condizioni cliniche (76-78), come dopo una sindrome coronarica acuta (77) o nel diabete di tipo 2 (78).

Il possibile uso delle statine nell'osteoporosi resta tuttavia un argomento controverso.

Una recente metanalisi ha riportato un modesto ma significativo effetto benefico delle statine sulla densità minerale ossea (79).

I bisfosfonati, analoghi stabili del pirofosfato, costituiscono uno dei capisaldi nel trattamento dell'osteoporosi; inibiscono il riassorbimento osseo riducendo la differenziazione dei precursori osteoclastici, inducendo l'apoptosi degli osteoclasti maturi e riducendo l'attività osteoclastica (80).

La terapia con etidronato si è dimostrata capace di ridurre l'ispessimento medio-intimale in pazienti osteopenici con diabete mellito di tipo 2 (81). Nei pazienti emodializzati il trattamento con bisfosfonati si è dimostrato efficace nel controllare la progressione delle calcificazioni vascolari (82).

I risultati circa il ruolo dei bisfosfonati nel trattamento delle calcificazioni vascolari nel paziente osteoporotico sono ancora preliminari. Uno studio su 474 donne di età compresa tra i 55 e gli 80 anni ha dimostrato l'inefficacia del trattamento con bisfosfonato nel rallentare la progressione della calcificazione aortica (83).

Conclusioni

Le evidenze attuali suggeriscono che esiste una relazione epidemiologica bidirezionale tra osteoporosi e rischio cardiovascolare. La condivisione di molteplici fattori di rischio certamente contribuisce alla frequente osservazione nello stesso paziente delle due condizioni.

Gli stessi fattori di rischio possono non solo iniziare la cascata di eventi che portano alla sofferenza ossea e vascolare, ma anche potenziare il nesso di causalità tra le due condizioni.

È vero infatti che fattori di rischio come l'età avanzata e la sedentarietà rappresentano forse gli elementi scatenanti più rilevanti di malattie croniche come l'osteoporosi e l'arteriosclerosi; è altrettanto vero, ad esempio, che la sedentarietà può conseguire ad ognuna delle due condizioni, come conseguenza di eventi fratturativi e/o ischemici cardiovascolari.

L'inattività fisica ed il rischio di diabete di tipo 2 che ad essa consegue rafforzano il legame epidemiologico e clinico tra osteoporosi e malattie cardiovascolari, trattandosi di condizioni in grado di aumentare al contempo il rischio fratturativo e cardiovascolare.

Per quanto complessa e multi-fattoriale possa essere la eziopatogenesi delle malattie cardiovascolari su base arteriosclerotica e dell'osteoporosi, il deficit estrogenico, il cosiddetto "paradosso della calcificazione" e l'infiammazione sistemica costituiscono al momento gli elementi fisiopatologici più solidi per spiegare l'associazione epidemiologica tra osteoporosi e rischio cardiovascolare.

Alla luce dell'elevata prevalenza delle due condizioni e dell'alta morbilità ad esse associata, è importante sviluppare strategie di prevenzione comuni e possibilmente opzioni terapeutiche che abbia-

no effetti favorevoli sull'osso e sull'apparato cardiovascolare.

Bibliografia

1. Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI, et al. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos Int.* 2009; 20: 197-207.
2. den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LH, et al. Subclinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011; 17, 13:R5.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001; 285: 785-795.
4. Melton LJ 3rd. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 2309-2314.
5. Adami S, Giannini S, Giorgino R, et al. The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOP study. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 198-207.
6. Bauer DC, Bauer DC, Palermo L, et al. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2002; 13: 606-612.
7. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 1974-1980.
8. 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.
9. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1991; 338: 355-358.
10. Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 259-265.

11. 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.
12. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke.* 2001; 32: 47-51.
13. Farhat GN, Strotmeyer ES, Newman AB, 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.
14. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1912-1920.
15. Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2004; 159: 589-595.
16. Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 2053-2062.
17. Laroche M, Moulinier L, Leger P, et al. Bone mineral decrease in the leg with unilateral chronic occlusive arterial disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21: 103-106.
18. Pirro M, Schillaci G, Mannarino MR, et al. Circulating immature osteoprogenitor cells and arterial stiffening in postmenopausal osteoporosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 May 27.
19. Farhat GN, Cauley JA, Matthews KA, et al. Volumetric BMD and vascular calcification in middle-aged women: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1839-1846.
20. Jorgensen L, Joakimsen O, Rosvold Berntsen GK, et al. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 549-556.
21. Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4246-4253.
22. Hirose K, Tomiyama H, Okazaki R, et al. Increased pulse wave velocity associated with reduced calcaneal quantitative osteo-sono index: possible relationship between atherosclerosis and osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2573-2578.
23. Sanada M, Taguchi A, Higashi Y, et al. Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2004; 176: 387-392.
24. Shih TT, Liu HC, Chang CJ, et al. Correlation of MR lumbar spine bone marrow perfusion with bone mineral density in female subjects. *Radiology.* 2004; 233: 121-128.
25. Kanchiku T, Taguchi T, Toyoda K, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of osteoporotic vertebral fracture. *Spine.* 2003; 28: 2522-2526.
26. van der Klift M, Pols HA, Hak AE, et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int.* 2002; 70: 443-449.
27. Wong SYS, Kwok T, Woo J, et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease in men and women: results from the Mr. and Ms. Os, Hong Kong. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 1933-1938.
28. Boukhris R, Becker KL. Calcification of the Aorta and Osteoporosis. *JAMA.* 1972; 219: 1307-1311.
29. Kawano K, Ogata N, Chiano M, et al. Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 1744-1751.
30. Imamura A, Okumura K, Ogawa Y, et al. Klotho 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.
31. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, et al. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 1245-1255.
32. Soufi M, Schoppet M, Sattler AM, et al. Osteoprotegerin gene polymorphisms in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3764-3768.
33. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospec-

- tive study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*. 1999; 354: 971-975.
34. Reid IR., Ames RW, Orr-Walker BJ, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am. J. Med.* 2000; 109: 362-370.
 35. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens.* 2006; 24: 581-589.
 36. Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J.* 2008; 22: 2465-2475.
 37. Katharine E. Armour, Kenneth J. et al. Defective Bone Formation and Anabolic Response to Exogenous Estrogen in Mice with Targeted Disruption of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Endocrinology* 2001; 142: 760-766.
 38. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31.
 39. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 88-94.
 40. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a Predictive Factor for Hip Fracture in Older Persons. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2042-2049.
 41. Jackson SH. The reaction of homocysteine with aldehyde: an explanation of the collagen defects in homocystinuria. *Clinica Chimica Acta.* 1973; 45: 215-217.
 42. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115: 3318-3325.
 43. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin d deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.
 44. Watson KE, Abroiat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755-1760.
 45. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001; 60: 472-479.
 46. Muller K, Haahr PM, Diamant M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine.* 1992; 4: 506-512.
 47. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002; 110: 229-238.
 48. Rostand SG & Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56: 383-392.
 49. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 2474-2480.
 50. Miyaura C, Kusano K, Masuzawa T, et al. Endogenous bone-resorbing factors in estrogen deficiency: Cooperative effects of IL-1 and IL-6. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 1365-1373.
 51. Scheidt-Nave C, 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 Met.* 2001; 86: 2032-2042.
 52. Ramsey-Goldman R, Manzi S. Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2338-2341.
 53. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al. 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: 680-687.
 54. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of Lipids in Osteoporosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2346-2348.
 55. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J.* 2002; 49: 211-217.

56. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005; 118: 1414.
57. Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, et al. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se?. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 505-512.
58. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification. Mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1161-1170.
59. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7: 528-536.
60. Papadopoulou AE, Klonaris CN, Theocharis SE. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. *Histol Histopathol.* 2008; 23: 497-506.
61. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Develop* 1998; 12: 1260-1268.
62. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1610-1616.
63. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, et al. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1024-1028.
64. Siepi D, Marchesi S, Vaudo G, et al. Preclinical vascular damage in white postmenopausal women: the relevance of osteoprotegerin. *Metabolism.* 2008; 57: 321-325.
65. Mezquita-Raya P, de la Higuera M, Garcia DF, et al. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 1368-1374.
66. Luo G, Ducy P, Mckee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997; 386: 78-81.
67. Shanahan CM, Proudfoot D, Tyson KL, et al. Expression of mineralisation-regulating proteins in association with human vascular calcification. *Z Kardiol* 2000; 89: 63-68.
68. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997; 390: 45-51.
69. Shimada T, Takeshita Y, Murohara T, et al. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious aging *klotho* mouse. *Circulation.* 2004; 110: 1148-1155.
70. Eghbali-Fatourehchi GZ, Lamsam J, Fraser D, et al. Circulating osteoblast-lineage cells in humans. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1959-1966.
71. Gössl M, Mödder UI, Atkinson EJ et al. Osteocalcin expression by circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1314-1325.
72. Gössl M, Mödder UI, Gulati R, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with coronary retention of osteogenic endothelial progenitor cells. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2909-2914.
73. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic Effects of Statins: Lipid Reduction and Beyond. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1451-1458.
74. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946-1949.
75. Tang QO, Tran GT, Gamie Z, et al. Statins: under investigation for increasing bone mineral density and augmenting fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008; 17: 1435-1463.
76. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism.* 2004; 53: 744-748.
77. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, et al. Effect of the TNF α -308 G/A polymorphism on the changes produced by atorvastatin in bone mineral density in patients with acute coronary syndrome. *Ann Nutr Metab.* 2008; 53: 117-121.
78. Nakashima A, Nakashima R, Ito T, Masaki T, Yorioka N. HMG-CoA reductase inhibitors prevent bone loss in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004; 21: 1020-1024.
79. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral

- density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone*. 2007; 40: 1581-1587.
80. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998; 19: 80-100.
81. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000; 85: 2793-2796.
82. Hashiba H, Aizawa S, Tamura K, Kogo H. Inhibition of the progression of aortic calcification by etidronate treatment in hemodialysis patients: long-term effects. *Ther Apher Dial*. 2006; 10: 59-64.
83. Tankó LB, Qin G, Alexandersen P, Bagger YZ, Christiansen C. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 184-190.